THESIS. LEIDEN. 1892

C. L. RÜMKE

PROEFSCHRIFT

LEIDEN
1892

LANE
MEDICAL
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
LIBRARY

Gift

of Mr. William Wreden

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

OVER DE WERKING

VAN

CARPAÏNE OP HET HART.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/overdewerkingvan0000chri

OVER DE WERKING

VAN

CARPAÏNE OP HET HART.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. C. P. TIELE,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN,

op Vrijdag 18 November 1892, des namiddags te 3 uren,

DOOR

CHRISTIAN LUDWIG RÜMKE,

Arts,

GEBOREN TE MONNIKENDAM.

LEIDEN,
S. C. VAN DOESBURGH.
1892.

Aan mijne Moeder

EN

aan de nagedachtenis van mijn Vader.

Gaarne maak ik van de gelegenheid gebruik om bij het voleinden van mijn proefschrift U Hooggeleerde Heeren, Professoren der Medische faculteit, die mijne leermeesters waart, mijn dank te brengen voor het van U ontvangen onderricht.

Vooral U, Hooggeleerde Rosenstein, hooggeschatte Promotor, dank voor het vele, dat ik op uwe kliniek leerde, toen ik het genoegen had, gedurende bijna drie jaren onder uwe leiding als assistent werkzaam te zijn.

INLEIDING.

Alom bekend is 's Lands Plantentuin te Buitenzorg, waar Dr. M. Treub als directeur den schepter zwaait. Veel wordt daar gearbeid in het belang der wetenschap, voornamelijk der botanie. De Staat heeft echter gemeend stappen te moeten doen om de rijke schat aan grondstoffen, die in den Tuin gekweekt kunnen worden, of die in Buitenzorg, langs anderen weg gemakkelijk te verkrijgen zijn, ook dienstbaar te maken aan meer practische belangen. Zoo werd in Augustus van 1888 de heer Dr. M. Greshoff aangesteld om een chemisch-pharmacologisch onderzoek in te stellen naar de plantenstoffen van Ned. Oost-Indië, die voor de geneeskunde beteekenis konden hebben, en toegevoegd aan den directeur van den Plantentuin. In 1890 bracht de heer Greshoff zijn

eerste verslag [1]) naar aanleiding van zijne onderzoekingen uit.

Prof. Dr. H. Treub had de welwillendheid mij op dit verslag attent te maken en gaarne greep ik de gelegenheid aan om bij het doorlezen van dit geschrift wellicht een geschikt onderwerp voor een dissertatie te vinden.

Dat gebeurde en daarom is het zeker hier de plaats om Prof. Treub mijn hartelijken dank te brengen voor den stoot, dien hij tot de bewerking van dit proefschrift gaf. Dat hij het daarbij niet liet, maar mij ook later met raad en daad dikwijls bijstond, behoef ik nauwelijks te vermelden. Ieder, die weet hoe Prof. Treub zelf wetenschappelijke vraagstukken behandelt, of anderen er toe opwekt zal daarvan wel overtuigd zijn.

Greshoff beschrijft in de eerste plaats de Carica Papaya L.; door de inlanders worden de bladen van deze plant veelvuldig met een therapeutisch doel gebruikt. Het gelukte hem uit de bladen eene stof af te zonderen, die hij den naam van Carpaïne gaf, een woord ontstaan door samentrekking uit Carica-papaya. Die stof bezit alle eigenschappen, die de chemici wenschen om carpaïne tot de groote groep der alkaloiden te rekenen. Het krys-

---

[1]) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin VII. Eerste verslag van het onderzoek naar de Plantenstoffen van Nederlandsch-Indië door M. Greshoff. Batavia, Landsdrukkerij 1890.

talliseert fraai en is in water moeielijk oplosbaar; wat de overige chemische eigenschappen betreft, verwijs ik naar bovengenoemd verslag. Vermelding verdient hier nog, dat Greshoff in zeer grove trekken de physiologische werking naging; hij diende het bij warm- en bij koudbloedige dieren subcutaan toe en schrijft, dat het bij kippen zoowel als bij padden voornamelijk op het hart werkt; de frequentie van den hartslag verlangzaamt het bij deze dieren.

Bovendien het feit in aanmerking nemende, dat carpaïne volgens den genoemden auteur, gemakkelijk in het groot te bereiden is, koos ik deze stof om haar nader physiologisch te onderzoeken. Tot dit doel had de heer Greshoff de goedheid mij 4 gr. uit Buitenzorg te zenden; hem ben ik voor zijne bereidwilligheid ten zeerste dankbaar.

Kort, nadat mijn plan vaststond, had ik het geluk van Prof. Wijsman toestemming te verkrijgen om het gewenschte onderzoek in zijn laboratorium te verrichten; hij stelde een klein lokaal ter mijner beschikking, benevens de verschillende instrumenten voor eventueele proeven benoodigd. Is het niet te verwonderen, dat de localiteit in het zoo hoogst primitief ingericht pharmaceutisch laboratorium veel te wenschen overliet, toch is het mij aangenaam geweest daar te kunnen werken.

Vooreerst stond de heer Wijsman mij met zijne technische ervaring en kennis bij, waar het gold de constructie

van het apparaat, dat door mij voor proeven op het hart van koudbloedige dieren gebruikt werd, en in de tweede plaats was ik onwillekeurig gedwongen alles, wat maar eenigzins met het onderzoek samenhing, zelf en alleen te verrichten, voorzeker een van de wijzen om de methode goed machtig te worden. Een woord van warmen dank aan Prof. Wijsman voor zijn groote belangstelling in mijn werk mag hier zeker niet achterwege blijven.

In dit proefschrift wil ik trachten aan de hand van proeven een overzicht te geven van de werking van carpaïne op het hart en stel ik mij voor in het eerste hoofdstuk historisch de ontwikkeling van de onderzoekingsmethoden en vooral van de apparaten, door physiologen en pharmacologen gebruikt, te behandelen. Daarbij zal dan steeds het speciale doel van mijn werk in het oog gehouden, en vooral die feiten aangegeven worden, die invloed hadden op de samenstelling van het door mij gebruikte apparaat.

Het tweede hoofdstuk zal aan de beschrijving van dat toestel gewijd zijn en het slot er van de opsomming van de voordeelen bevatten, die het boven andere toestellen naar mijne meening bezit.

In het derde hoofdstuk volgt dan de vermelding van proeven op het geïsoleerd kikkerhart genomen, en de resultaten er door verkregen; terwijl in het vierde hetzelfde

plaats vindt van proeven genomen op warmbloedige dieren, op konijnen en honden.

Als slot volgt een poging om de werking van carpaïne uit de ingestelde proeven te verklaren, en een uiteenzetting van de beteekenis, die het pharmacologisch ten opzichte van het hart bezit.

HOOFDSTUK I.

In verband met onze inleiding dient in de eerste plaats opgemerkt te worden, dat doel van dit proefschrift is de werking van het nieuwe alkaloid na te gaan op het hart; onwillekeurig hangt deze wijze van handelen samen met de zooeven gegeven beschrijving van het ontstaan van dit werkje. Greshoff toch spreekt, wat de physiologische werking van zijn nieuw chemisch zuiver product betreft, slechts van invloed er van op het centraalorgaan der circulatie. Onwillekeurig dus, herhaal ik, werd door mij daarom ook hoofdzakelijk acht geslagen op de eigenschappen der carpaïne als hartgif; wellicht zal later blijken, dat het ook in ander opzicht van physiologische of pharmacologische beteekenis is.

In de tweede plaats acht ik het van belang, alvorens over te gaan tot de beschrijving van de door mij ge-

volgde methode van onderzoek, een kort historisch overzicht te geven van de wijzen, waarop door physiologen het hart onderzocht is. Als van zelf sluit zich daar dan aan een verslag van het werk door pharmacologen verricht om den invloed van vreemde stoffen op het hart te leeren kennen en zoo mogelijk te verklaren. Bovenal geldt toch op het gebied, waarop wij ons willen bewegen, dat zoo nauwkeurig mogelijke kennis van de normale verhoudingen noodzakelijk is, om eventueele afwijkingen als gevolg van giffen of medicamenten, ten juiste te waardeeren.

Onsterfelijk is de verdienste van Harvey, die in 1619[1]) er op wees, dat het bloed in het lichaam in de vaten in beweging is en dat de causa movens in het hart gelegen is. Vele jaren zouden er echter verloopen, eer men het verkeerde in Harvey's veronderstelling wist te verbeteren, en eer men de belangrijke quaestie van harts- en bloedsbeweging wetenschappelijk verder bracht. Mijns inziens wordt niet verkeerd gehandeld, wanneer in een kort overzicht een vervaarlijke sprong gemaakt wordt van Harvey tot C. Ludwig. Wel werden ook nog

---

1) William Harvey, geb. 1 April 1578 in Folkstone, werd in 1615 in Londen Professor in de Anatomie en verkondigde in 1619 reeds zijn beroemde en origineele meening over den bloedsomloop, hoewel eerst in 1828 zijn zienswijze door den druk in een boekje getiteld: de motu cordis et sanguinis, meer wereldkundig gemaakt werd.

vóór hem o. a. door Hales [1]) pogingen in het werk gesteld om den bloedsdruk te meten; deze onderzoeker verbond een arterie met een buis loodrecht gericht op den wand, en bepaalde den druk in het vat door de hoogte te meten, waartoe het bloed in de buis steeg. Maar hoe goed ook gevonden, is het duidelijk, dat een dergelijk experiment niet in staat is eenig nauwkeurig resultaat te geven: 1°. Wegens de snelle stolling van het bloed en 2°. Wegens de drukvermindering als gevolg van bloedverlies.

Hetzelfde geldt in mindere mate voor de proeven, die Poiseuille [2]) in 1828 nam met een kwikmanometer, door hem Haemodynamometer genoemd, en waarbij de schommelingen van het kwik de drukverschillen in het vaatstelsel ad oculos demonstreerden. Deze proeven werden bij hoogere dieren genomen.

C. Ludwig en later zijne leerlingen pasten een geheel nieuwe methode van onderzoek toe.

Wel gebruikten zij ook een kwikmanometer, of wil men, een Poiseuille's haemodynamometer om den druk in

1) Hales, Statical essays containing haemostatiks, or an account of some hydraulical and hydrostatical experiments made in the blood and bloodvessels of animals. Londen 1733.

2) Poiseuille werd in 1828 te Parijs gepromoveerd tot doctor op een geschrift, Recherches sur la force du coeur aortique getiteld, waarin genoemde proeven voorkomen.

het vaatstelsel of in het hart te bepalen, maar zij leerden de drukverschillen beter te meten; op het kwik in het open been van den manometer werd een drijver gebracht, waarop een schrijfinrichting (zeer verschillend van stof en vorm) bevestigd was, die op een draaienden cylinder de schommelingen van het kwik opteekende, of m. a. w. zij verrijkten de physiologie met een nieuwe onderzoekingsmethode: de graphische methode.

Ecker schrijft in een zijner werken [1]) als motto „γὰρ δεινὰ πεισόμεθα": een aanhaling uit Aristophanes Batrachoi; en de voorspelling van den griekschen dichter is ook werkelijk uitgekomen, immers zeker is in de tweede plaats de groote verdienste van Ludwig's nieuwe onderzoekingsmethode, dat na hem de arme Batrachii, naast al hun ander lijden ook nog veel te verduren zullen hebben van allen, die de hartsphysiologie nader willen leeren kennen. Want Ludwig toonde aan, dat het kikkerhart niet alleen in staat is om langen tijd buiten eenig verband met het dier voort te pulseeren, maar ging verder en construeerde een apparaat, waardoor een kunstmatige bloedsomloop gedurende uren een geregelde en krachtige hartscontractie in stand houdt.

De eerste beschrijving van den registreertoestel, van

---

1) Alex. Ecker, Die Anatomie des Frosches. Ein Handbuch für Physiologen, Aerzte und Studierende. Braunschweig.

het kymographion vindt men in Müller's Archiv [1]) van 1847; een uitvoerige beschrijving er van kan hier achterwege blijven; in principe is de inrichting reeds aangegeven. En wat de behandeling van het geïsoleerde kikkerhart, en de verbinding er van met een kunstmatigen bloedsomloop en met den „Froschmanometer" betreft: de eerste poging daartoe en de beschrijving van het apparaat werden door E. Cyon [2]) gegeven. Om later een vergelijking met de inrichting van andere proeven gemakkelijk te maken, stippen wij eenige punten van zijn onderzoek aan. In de meeste gevallen werd een canule in de vena cava inferior gebonden, en een ander in den linker aortatak; beide canules waren zoodanig verbonden aan een U-vormige glazen buis, dat de kunstmatige bloedsomloop zijn weg kon nemen van den boezem naar den ventrikel; van daar door de aorta in het eene been van de U-buis, vervolgens in het andere been en ten slotte door de canule weer in den boezem. Aan den opstijgenden tak was even boven de aorta, als tusschenzetsel, een T kraan aangebracht, die langs de eene doorboring het bloed in het buizenstelsel bracht, en langs de andere in den manometer. Als vullingsvloeistof zegt

1) Beiträge zur Kenntniss der Einflussen der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme von C. Ludwig.

2) Dr. E. Cyon, Ueber den Einfluss der Temperaturänderngen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge in den Berichten der Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig 1866. Pag. 256.

Cyon, had hij liefst kikkerbloedserum gebruikt; daar dit echter moeielijk in grootere hoeveelheid te verkrijgen is, vergenoegde hij zich met konijnenserum en zag daarvan goede resultaten; hij wijst er ter loops op, dat hondenserum „fast giftig" werkt. In verband met het speciale doel van zijn werk zijn aan het toestel nog inrichtingen voor verwarming aangebracht, die hier echter weinig ter zake doen. Cyon merkt in zijn verhandeling op, dat niet altijd de vena cava met een canule verbonden behoeft te worden; de energie van den ventrikel kan even-goed gemeten worden met ééne enkele canule door de aorta in de kamer gebracht, als verbindingsstuk tusschen hart en manometer, want zegt hij: bij de contractie van de kamer wordt de communicatie tusschen kamer en boezem volkomen afgesloten. Een afdoend bewijs wordt er bij gegeven, immers brengt men door de cava verbinding tusschen een tweeden manometer en den boezem, dan blijft het kwik in dezen laatsten volkomen stil, als de eerste de schommelingen, afkomstig van de kamercontracties, weergeeft. Zooals later blijken zal, nemen wij in verband met onze methode vooral van dit feit behoorlijk acte, en constateeren nu ook nog, dat in Cyon's onderzoek de kunstmatige bloedsomloop slechts een ondergeschikte rol speelt; hij dient slechts om het hart en zijn inhoud op een bepaalde temperatuur te brengen, want is dit doel eenmaal bereikt, dan wordt

de T kraan zoo gedraaid, dat er alleen verbinding met den manometer is, en wordt de hartsactie, wat kracht van elke samentrekking betreft, en wat aangaat de frequentie graphisch opgeteekend.

Drie jaren later kwam uit Ludwig's laboratorium een tweede mededeeling, bevattende de resultaten, die Dr. J. Coats [1]) verkregen had met den „Froschmanometer." Gaat men den titel van zijn werk na, dan baart het geen verwondering dat hij, hoewel in hoofdzaak zijn proeven inrichtende als Cyon, zijn speciale opmerkzaamheid wijdde aan voorwaarden, die bij zijne experimenten het prikkelen van den N-vagus gemakkelijk maakten. Dat hij niet werken kon met het uitgesneden kikkerhart behoeft wel geen betoog. Toch verwijdert hij zooveel mogelijk van het dier en gaat daarbij radicaal te werk, als men in de beschrijving zijner proeven leest, dat nadat hersenen en ruggemerg vernietigd zijn, om te beginnen de kikker onder de lever in twee stukken geknipt wordt. Later, als een afvoercanule in een der aortatakken, en een toevoeringscanule in de vena cava inferior gebonden is, worden ook de lever en de longen verwijderd, en ten slotte door de mondopening een vrij dikke buis in de maag gebracht. Te voren was een opening in den maagwand

---

1) Dr. J. Coats, Wie ändern sich durch die Erregung des N. Vagus die Arbeit und die innern Reize des Herzens? Leipziger Berichte 1869.

gemaakt, zoodat de resten van het proefdier op de buis geschoven konden worden, en de buis gelegenheid gaf het geheel op een statief te fixeeren. Bovendien echter bestaat het nuttig effect van de glazen buis in het naar voren komen in het operatieveld van den nervus vagus, op een wijze, dat hij zoover mogelijk van het hart verwijderd blijft, en prikkeling ervan niet anders dan langs een omweg op het hart kan invloed oefenen.

Is het preparaat zoo gereed dan wordt de cava-canule (s. v. v.) verbonden met een vloeistof-reservoir, dat er recht boven bevestigd is, en afgesloten kan worden door een kraan. De aorta-canule wordt met den manometer verbonden. Coats stelt evenmin als Cyon den eigenlijken kunstmatigen bloedsloop op den voorgrond, ook bij hem is de kraan van het toevoer-reservoir alleen geopend bij het begin eener proef, als het hart met voedings-materiaal gevuld moet worden. Maar toch k a n het bloed wel door het hart circuleeren; daartoe is de manometerbuis, waarmede het hart direct samenhangt, niet dicht gesmolten, maar gesloten door een caoutchoucbuisje met klemschroef. Wordt die schroef losgedraaid dan zal de buis zich eerst geheel vullen en daarna vocht afvloeien. Op dat oogenblik is een kunstmatige bloedsomloop aanwezig. Als de contracties echter graphisch gefixeerd worden, schommelt één zelfde massa bloed in het buizensysteem: hartekamer-manometer.

Onder bloed, d. i. voedingsmateriaal wordt in Coat's proeven: „röthliches Kaninchenserum" verstaan. Betrekkelijk lang stonden wij bij deze methode stil, omdat zij ons leerde om gemakkelijk den vagus te vinden, en omdat door Coats blijkbaar geen bezwaar gezien wordt om desverlangd het hart in corpore ranae kunstmatig te voeden en manometrisch te onderzoeken.

Een duidelijke afbeelding van het geheele apparaat vindt men in het geciteerde boekdeel, en in den atlas, behoorende bij Cyon's beroemde Methodik der physiologischen Experimente und Vivisectionen: plaat XX.

Naar Coats's voorbeeld, experimenteerde een jaar later O. Schmiedeberg[1]); wij memoreeren zijn werk, omdat het zoo duidelijk doet zien, dat eigenlijk geen verschil tusschen physiologisch en pharmacologisch onderzoek kan en mag bestaan; door hem werden volgens zuiver physiologische methode, resultaten verkregen, die door elk pharmacoloog gekend en gewaardeerd dienen te worden, en aan elk pharmacologisch onderzoek van het hart ten grondslag moeten liggen.

Gaan wij verder de litteratuur na dan treft ons het werk van den Amerikaanschen physioloog Bowditch, die

1) Dr. O. Schmiedeberg, Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen, Leipziger Berichte 1870.

zijn onderzoekingen alweder in Ludwig's laboratorium verrichtte, en van wiens werk wij verslag vinden in de Leipziger Berichte van 1871 [1]). Paul Favel, die in 1887 een zeer lezenswaardig boekje schreef over les médicaments du coeur, en vooral zijn aandacht wijdde aan l'action de quelques médicaments sur le coeur isolé, merkt in zijn inleidend hoofdstuk op, dat Bowditch de eerste was, qui employa les circulations artificielles. In verband met de opmerkingen, die wij maakten bij gelegenheid der bespreking van Cyon's en Coats's proeven, was deze uitspraak te begrijpen, ten minste zoolang wij niet met Bowditch's resultaten en beschrijvingen hadden kennis gemaakt. De lezer oordeele overigens zelf.

Bowditch maakt bij zijn onderzoek slechts van een zeer klein gedeelte van het hart gebruik; hij brengt een canule in den boezem, en voert deze verder door de atrio-ventriculairopening in de hartkamer, en fixeert haar door een ligatuur, die de kamer omvat op de grens van haar tweede en laatste derde gedeelte (van den punt naar beneden gerekend). De hartpunt is daardoor gescheiden van de zenuwapparaten in het hart gelegen, en staat, zooals Bowditch zegt, stil. De canule werd verbonden met een

---

1) Dr. H. P. Bowditch, Ueber die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen.

Mariotte'sche flesch door een caoutchoucbuis, welke in het midden een T-kraan draagt, die door een vernuftige inrichting telkens langs electro-magnetischen weg geopend wordt als het hart in diastole verkeert, en zich sluit gedurende de systole. Dezelfde afwisselende stroom prikkelt rythmisch de hartpunt. Weet men nu nog, dat de Mariotte'sche flesch ook samenhangt met den manometer dan is het duidelijk, dat bij deze proefinrichting het hart steeds onder denzelfden druk in diastole overgaat, of waar het op neerkomt, voortdurend in dezelfde mate gevuld wordt. Van eigenlijken kunstmatigen bloedsomloop, dunkt ons, geen spoor; en wij vragen ons af, hoe dan de uitspraak van Favel te verklaren, die nog te vreemder wordt, omdat hij toch ook het werk van Cyon en van Coats overzien heeft.

Van pharmacologisch standpunt is interessant, dat Bowditch de Mariotte'sche flesch met verschillende gifoplossingen vulde, en naging hoe onder die veranderde omstandigheden het hart of liever de hartpunt op rythmische inductieslagen reageerde. Had hij delphinine toegevoegd, dan zag hij contractie van het hart (i. e. hartpunt) ontstaan onafhankelijk van electrische prikkels. Naar een verklaring hiervoor zoekt hij niet, maar hij schrijft slechts: Somit gewinnt es den Anschein, als ob die Herzspitze durch die Einverleibung einer spurweisen Menge von Delphinin in ein volles Herz umgewandelt sei.

In de ontwikkeling van de onderzoekingsapparaten (op de zuiver physiologische waarde van het onderzoek willen wij niet ingaan) is Bowditch's apparaat, dunkt ons, daarom interessant, omdat wij in de magnetische kraan een embryonaal ventiel kunnen zien, dat hier echter goede diensten bewijzen kon, omdat het sluiten der kraan door dezelfde kracht teweeggebracht werd, die ook de systole veroorzaakte. Bij proeven met delphinine moet het hem echter in den steek gelaten hebben, omdat daarbij onwillekeurige contracties, tusschen de electrisch opgewekte, plaats hebben, en op die oogenblikken dus slechts een gedeelte van den ventrikel-inhoud in den manometer geworpen kon worden.

In aansluiting aan Bowditch's arbeid stelde Luigi Luciani [1]) zich voor na te gaan hoe de prikkelbaarheid zich gedroeg van een volgens Stannius [2]) afgesnoerd gedeelte van het hart; hij bracht daarom de ligatuur niet om de kamer, maar om een plaats gelegen tusschen de bovengrens van den sinus venosus en den sulcus, die boezem en kamer scheidt. Brengt men zulk een ligatuur aan zonder meer dan staat het hart volgens Stannius stil; was echter

---

1) Dr. Luigi Luciani, Eine periodische Function des isolirten Froschherzens; Leipziger Berichte 1873.

2) Stannius's snoerproeven en hun beteekenis voor de ligging en de functies van Remak'sche en Bidder'sche gangliën worden in elk leerboek der physiologie beschreven, b. v. zeer duidelijk in Landois.

vooraf, naar Luciani's plan, een canule door den sinus venosus en door het atrium in den ventrikel gebracht, en langs dien weg het hart met serum gevuld dan ontstaan wel contracties. Deze contracties, die een zekere regelmaat vertoonen, zonder dat het hart onder invloed van de regulatoire zenuwcentra staat, noemt Luciani in hun verband periodischen rythmus van het hart in tegenstelling van den pulsatorischen rythmus, waarin het normale hart zich samentrekt.

Dat zij bij Stannius's proef uitblijven, is, zegt Favel, gevolg van het feit, dat onder die omstandigheden voor het hart volkomen beletsel bestaat om zich te ontledigen, en dat Bowditch ze niet constateerde ligt volgens denzelfden auteur aan de omstandigheid, dat hij niet lang genoeg afwachtte, nadat het hart met voedingsmateriaal gevuld was; want de contracties beginnen soms eerst na een half uur en later. Wij vermelden dit uit Luciani's zuiver physiologisch werk, omdat het ons duidelijk maakt, in verband met onze zooeven gemaakte opmerking over de magnetische kraan, dat hij Bowditch's toestel moest verbeteren in dien geest, dat ook bij spontane hartcontracties al het bloed in den manometer kon komen. Zijn verbetering bestond in de toepassing van een ventiel [1]), dat aangebracht werd onder de Mariotte'sche flesch en

1) Een zoogenaamd Loven's ventiel.

zoodanig werkte dat, zoodra de systole begon, elke toevoer van vocht onmogelijk werd, of eigenlijk beter gezegd, dat bij de systole geen vocht in de Mariotte'sche flesch teruggedrongen kon worden.

Luciani's apparaat schijnt als prototype van Ludwig's Froschmanometer en van zijn toestellen voor kunstmatige circulatie beschouwd te worden, tenminste het wordt als zoodanig in Hermann's groot leerboek der physiologie afgebeeld en nauwkeurig beschreven. Naar wij gezien hebben is het eenige principieele verschil het ventiel; overigens stemt het in inrichting overeen met de toestellen door zijne voorgangers gebruikt.

Hoogst interessant, in verband met ons werk, achtten wij den arbeid van M. J. Rossbach [1]), die met Luciani's toestellen experimenteerde; als eerste onderdeel van zijne mededeelingen schrijft hij: Über den Einfluss des systolischen Herzdrucks auf die Gruppenbildung. Onder Gruppenbildung wordt verstaan de door ons genoemde periodische Rythmus, en hij onderzocht welke de invloed is van den systolischen druk op de hartswerking (onder hart te verstaan Luciani's hartpreparaat) en doet dit door in plaats van een kwikmanometer, een watermanometer te nemen, terwijl het open been op verschillende

1) Dr. M. J. Rossbach, Ueber die Umwandlung der periodisch aussetzenden Schlagfolge des isolirten Froschherzens in die rhythmische. Leipziger Berichte 1875.

hoogten afgesloten kon worden; m. a. w. het hartje kon onder hoogeren en lageren druk werken. In beide gevallen traden de perioden op, maar de „Gruppenbildung" was veel regelmatiger bij lageren druk; zooals reeds eenmaal gedaan is, wensch ik hier speciaal ook van dit feit nota te nemen. In de beschrijving van mijn toestel zal de reden daarvan duidelijk worden.

Het tweede deel van zijn beschrijving betitelt Rossbach als: Ueber den Einfluss verschiedener Füllungsmittel auf die gruppirte Schlagfolge des Herzens en komt daarbij [1]) tot het resultaat dat groote verschillen ontstaan, al naarmate zoo zuiver mogelijk bloedserum, of gedefibrineerd bloed of bloedhoudend serum als vullingsmateriaal gebruikt wordt. De „Gruppenbildung" blijft zelfs geheel uit bij het gebruik van gedefibrineerd bloed; in de plaats er van ontstaan zeer regelmatige contracties.

Ook vermeldt Rossbach, dat een hart met NaCl-oplossing gevuld, na uren door uitputting tot stilstand gekomen, niet uit dien stilstand te brengen was door in plaats van keukenzout-oplossing gecentrifugeerd serum te

---

1) Alweder willen wij hier opmerken, al moge het ook den schijn hebben van te veel in herhalingen te vervallen, dat de zuiver physiologische conclusies ter zijde gelaten worden, maar dat wij uit de geciteerde geschriften de feiten mededeelen, die voor ons doel belangrijk zijn. Dat, naar ons beste weten, die feiten niet te veel uit hun verband gerukt werden, willen wij tevens constateeren.

gebruiken. Echter wel, wanneer de hartsinhoud verwisseld werd met bloedrijk serum, dan ontstonden weer regelmatige krachtige contracties. Bloed werkt dus als prikkel, of wil men anders, bloed is in staat de hartspier aan den arbeid te houden, te voeden. Van dit laatste standpunt bezien, kan zijn werk daarom beschouwd worden als een kritisch overzicht van de middelen, die bij een kunstmatigen bloedsomloop het bloed moeten vervangen, met den slotsom, dat gedefibrineerd bloed daartoe het best in staat is. Zeer terloops wordt medegedeeld dat veratrine, bij het gedefibrineerde bloed gevoegd, in staat is om ook de „Gruppenbildung" te doen ontstaan. Dit feit geeft ons aanleiding om het vermoeden uit te spreken, dat Luciani's periodische rythmus niet anders dan een verlammingsverschijnsel is, ontstaan door slechte voeding van de hartspier, terwijl deze Rossbach'sche Gruppenbildung een uiting is van de werking van het gif, dat de energie van de hartspier vermindert. O. i. hebben beide verschijnselen echter toch in den grond der zaak werkelijke overeenkomst.

Omstreeks denzelfden tijd, dat Rossbach's onderzoek ondernomen werd, nam Kronecker [1]) proeven, die ten doel hadden de hartspierbeweging nauwkeurig te leeren

1) Dr. Hugo Kronecker, das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung in den Beiträgen zur Anatomie und Physiologie als Festgabe C. Ludwig gewidmet. Leipzig 1874.

kennen, en die te gelijkertijd konden dienen om een kritiek op Luciani's resultaten uit te oefenen. Daarbij gevoelde Kronecker echter, dat de wijze van experimenteeren tot nog toe gevolgd te weinig geleek op de verhoudingen bij het levende dier, dat speciaal te weinig kunstmatige bloedsomloop in de apparaten tot stand kon komen. Een gevolg daarvan is, dat de hartspier te veel met hetzelfde vocht in aanraking blijft, en dat de voeding daardoor te wenschen overlaat. In het levende dier wordt ook steeds nieuw voedingsmateriaal bevattend bloed toegevoerd; laat dit dus ook het geval zijn bij proeven, dan kan men met meer grond aannemen, dat de hartspier onder omstandigheden gaat verkeeren, die der werkelijkheid nabij komen.

Om dit doel te bereiken construeerde Kronecker zijn „Doppelweg-canule", of wil men „Perfusion's-canule". Deze is vervaardigd van nieuw zilver en het gemakkelijkst kan men zich de constructie voorstellen, als men zich een canule denkt, waarvan het lumen door een tusschenschot in twee ongelijke deelen gesplitst is. Deze beide helften communiceeren elk met een tweede canule, die er echter zoo aan bevestigd is, dat men bij oppervlakkige beschouwing van het geheel den indruk krijgt als van een buis, die zich aan haar eene uiteinde in twee deelen splitst. Weet men nu verder, dat deze canule door den sinus venosus en door den boezem in de hartkamer ge-

bracht wordt, en het hart er op gebonden wordt op dezelfde wijze, als Luciani beschreef, dan is het duidelijk, dat door deze inrichting het hart gemakkelijk doorgespoeld, of wel zonder veel moeite nieuw voedingsmateriaal toegevoerd kan worden. Het breede gedeelte van de canule communiceert met den manometer, het smallere met de Mariotte'sche flesch. Door een kraan was gezorgd, dat behalve naar den manometer ook vocht uit het breede gedeelte naar buiten kon vloeien. Hoewel dus hier een groote verbetering niet te miskennen valt, moeten wij er toch op wijzen, dat ook bij deze proeven geen verversching kan plaats hebben op het oogenblik van de manometrische opname van den hartsarbeid; en dat het blood dus ook, bij het gebruik van Kronecker's canule, in het apparaat niet kunstmatig circuleert. Van welke groote beteekenis de gemakkelijke verversching van den hartsinhoud overigens is, daarvan hebben wij bewijzen gezien in Rossbach's werk, ten opzichte van zijn bevindingen omtrent Luciani's Gruppenbildung; daarvan getuigt Kronecker's geciteerd werk zelf, en ook de studie van Merunowicz [1]), die wij thans willen bespreken, brengt nieuwe feiten aan het licht, die niet anders dan deze meening steunen en bevestigen kunnen.

---

1) Dr. Merunowicz, Ueber die Chemischen Bedingungen für die Entstehung des Herzschlages. Leipziger Berichte 1875.

Merunowicz herinnert ons allereerst de bevinding van Bowditch, dat de hartpunt op de vroeger beschreven wijze geprepareerd stil staat; dat echter de toevoeging van delphinine in zeer kleine hoeveelheid aan het bloed [1]) in staat is ook de geheel van zenuwcentra verstoken hartpunt tot contractie te brengen. Niets was overigens veranderd; het ligt dus voor de hand om aan te nemen, dat een chemische invloed in staat is, onafhankelijk van de bekende gangliencentra, samentrekkingen op te wekken. De titel van Merunowicz's werk wijst reeds aan, dat door hem juist die chemische factor in het licht zal gesteld worden. Wat de inrichting van zijn proeven betreft, speciaal wat aangaat het prepareeren van het hart en de verbinding er van met den manometer, kunnen wij verwijzen naar onze korte beschrijving van Bowditch's werk.

Om nauwkeurig en zeker te kunnen concludeeren is zijn eerste doel, daar hij toch de verschillen wil bestudeeren, die de in verhoudingen van de hartpunt ontstaan, al naarmate de holte gevuld is met door delphinine vergiftigd vullingsmateriaal of niet, na te gaan hoe de punt zich gedroeg, wanneer men onvergiftigd bloed of bloedserum gebruikt. Alleen omdat deze laatste quaestie in zijn stuk behandeld wordt,

1) Onder bloed verstaan wij hier kortheidshalve de vullingsvloeistof; reeds meerdere malen hebben wij die beteekenis aan bloed gehecht; om verwarringen te voorkomen, dient dit feit echter duidelijk geconstateerd te zijn.

geven wij hier de beschrijving er van, en hoe interessant overigens de resultaten van zijn onderzoek zijn, ons beperkt doel noopt ons slechts te memoreeren, wat de schrijver zegt over de verhoudingen van deze beide voedingstoffen. Onder bloed wordt door hem verstaan een mengsel van één deel gedefibrineerd konijnenbloed en 4 deelen physiologische keukenzout-oplossing.

In vele proeven nu, waarbij bloed gebruikt werd zag hij, dat als zorgvuldig alles van het hart weggenomen was, behalve het onderste twee derde gedeelte van den ventrikel, en wanneer voorzorgen genomen waren, dat geen andere prikkels het hart konden bereiken, de hartpunt in den manometer schommelingen deed onstaan, die volkomen geleken op die, welke het intacte hart kan geven. Uitdrukkelijk wordt vermeld, dat in geval men de proef langeren tijd wil voortzetten, de voedingsvloeistof meermalen ververscht moet worden.

Als tweede voedingsstof gebruikte Merunowicz daarna konijnenserum, en om de proef zoo zuiver mogelijk in te richten was dit in een centrifugeertoestel bereid en werd bovendien, om de invloeden van het mogelijk nog in het hart aanwezige kikkerbloed te ontgaan, het hart eerst met physiologische keukenzout-oplossing doorgespoeld.

Werd de proef daarna begonnen, dan duurde het langeren tijd (langeren tijd dan in het voorgaande geval) eer de eerste pulsatie plaats had; het getal der contracties was

ook geringer, maar waar het vooral op aankomt, was het hart door uitputting tot stilstand gekomen, dan bleef ook bij een hernieuwde vulling die stilstand voortduren. Wel gelukte het om dezen toestand zeer tijdelijk op te heffen door het hartje te vullen met delphinine-houdend serum, maar vooral leerrijk is verder, dat wanneer ten slotte het delphinine houdend serum door verdund bloed vervangen werd, het hartje weer in staat geraakte om krachtige regelmatige contracties uit te oefenen. Voor ons geval ligt dus, ook in verband met latere opgaven, deze conclusie uit Merunowicz's werk voor de hand, dat geen voedingsmateriaal ook voor de geïsoleerde hartpunt beter is dan verdund bloed, d. i. een mengsel van gedefibrineerd bloed en physiologische keukenzout-oplossing.

Hiermede zijn wij aan het einde van de beschrijving van de onderzoekingen, die wij wilden vermelden, omdat zij, hoewel begonnen om zuiver physiologische quaesties op te lossen, toch ook (zooals later blijken zal) elementen bevatten, die wij als grondslag voor een pharmacologisch onderzoek noodzakelijk achten. Bijna uitsluitend betrof ons uittreksel werken in het Leipziger instituut, onder directie van Carl Ludwig staande, ondernomen en om den schijn van eenzijdigheid te vermijden willen wij uitdrukkelijk vermelden, dat ook door ons acht geslagen werd op den arbeid van andere en wel voornamelijk van fransche physiologen. Echter hoe groot ook de verdiensten van Marey en

zijne leerlingen mogen zijn voor het begrip van de physiologie van het hart, zij openden geen nieuwe gezichtspunten, wat betreft de inrichtingen van proeven, die ook door pharmacologen gevolgd kunnen worden. Misschien maakt daarop een uitzondering de methode, door Marey aangegeven, die ten doel heeft de frequentie van den hartslag, en de veranderingen in de diastolische en systolische phase van het hart aan te geven door de voluumsveranderingen te registreeren van een bepaalde hoeveelheid vocht, opgesloten in een vat, waarin ook het te onderzoeken hart gebracht is. Marey registreerde die veranderingen door lucht-transport; Blasius ging in Fick's laboratorium in hoofdzaak op dezelfde wijze te werk, maar registreerde direct de schommelingen van de vloeistof en kon daardoor te gelijkertijd het debiet van het hart berekenen. Evenwel later zullen wij kennis maken met de pharmacologische studiën van onzen landgenoot Stokvis, die een dergelijk principe als uitgangspunt voor zijne graphische methode nam, en meenen dus hier te kunnen volstaan met op deze volgende beschrijving te wijzen en nemen afscheid van de physiologen om ons thans te wenden tot de werken van pharmacalogen.

Gaat men de litteratuur van het laatste decennium na, en vestigt men zijn aandacht op de geschriften betrekking hebbend op de werking van hartgiffen, dan wordt men telkens en weer verwezen naar den arbeid van den Ameri-

kaanschen onderzoeker Francis Williams uit Boston. In 1881 beschreef hij de resultaten van een onderzoek ingesteld naar de werking van digitaline [1]), volgens een door hem voor het eerst gebruikte methode. Wegens het groote gewicht, dat aan zijne onderzoekingen van alle zijden gehecht wordt, willen wij in het kort verslag geven van zijne wijze van handelen.

Hij isoleert het kikkerhart, en verbindt het met een canule, die vervaardigd is naar het voorbeeld van Kronecker's „Perfusions-canule", die wij vroeger bespraken. Een klein eveneens metalen buisje is er aan toegevoegd, en dient om door een der aorta-takken in den ventrikel gebracht te worden. Men fixeert het door een zijden draad aan den bulbus aortae. De eigenlijke „Doppelcanule" sluit op dit kleine buisje; van de toevoerende venae worden de beide cavae superiores afgebonden, voordat het hartje uit het dier genomen wordt. Williams acht de onderbinding van de abdominaal vena niet noodzakelijk.

Evenals wij, naar aanleiding van Kronecker's werk, opmerkten kan nu het hartje d. i. de geheele hartkamer op deze wijze òf doorgespoeld òf, zooals wij nu zullen

1) Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmacologie zu Straszburg

32. Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalin wirkung von Dr F. Williams in het Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band XIII 1881.

zien, aan een buizensysteem verbonden worden, waarin een voedingsvloeistof circuleert. Daartoe zijn de beide takken van de „Doppelcanule" verbonden met caoutchoucbuisjes, waarvan het eene leidt naar een drukvat met bloed gevuld, en het ander naar een kleinen kwikmanometer met schrijfinrichting.

Tusschen het eerste toevoerende buisje en het vat bevindt zich een ventiel-inrichting, (waarover nog nader), die zoo samengesteld is, dat wel bloed van het vat naar het hart kan vloeien, maar niet het omgekeerde kan plaats hebben. Tusschen het afvoerende buisje en den manometer is de verhouding gecompliceerder; in de eerste plaats volgt ook hier een ventiel-inrichting, die terugstroomen van vloeistof, die uit het hart gedreven wordt onmogelijk maakt, en dan volgt in het buizenstelsel een vertakking, die er loodrecht op gericht is, en die gesloten kan worden door een klein stukje caoutchoucbuis, waarom een klemschroef ligt. Per slot komt men in den manometer, die zoover gevuld is, dat bij den evenwichtsstand het kwik-niveau in hetzelfde horizontale vlak ligt als de opening van het buisje in den ventrikel. Het drukvat wordt zoo opgesteld, dat het bloed onder een drukking van 10—15 c.M. (bloed) in het hartje vloeit. Is de klemschroef losgedraaid, dan is het duidelijk, dat een kunstmatige bloedsomloop plaats heeft, en de inhoud van de hartkamer telkens bijna geheel vernieuwd wordt, als de contracties geregeld en krachtig

zijn. Door de ventielen is gezorgd, dat de vloeistof steeds in de gewenschte richting voortbewogen wordt.

Is de klemschroef gesloten en arbeidt het hartje, dan zal, dank het ventiel, het kwik in den manometer stijgen en weer stijgen, totdat het hartje in diastole stilstaat; op dat oogenblik heeft het zijn maximum van kracht verricht, en kan het het ventiel niet meer openen; de kracht waarmede dit gesloten gehouden wordt is te groot.

Wordt de klemschroef echter geopend, dan kan men de uitvloeiopening zoo maken, dat het kwik in den manometer gemiddeld $1^1/_2-2$ c.M. boven de nullijn reikt (Williams noemt deze getallen) en geregeld afvloei plaats heeft. Bij deze proefinrichting kan dus den maximalen arbeid van het hart bepaald worden; kan het debiet van den ventrikel gemeten, en per slot de contractie-frequentie graphisch voorgesteld worden. Zelfs meer nog, houdtde klemschroef gedurende het experiment de uitvloeiopening constant, dan zal ook elke drukverandering in het afvoerende buizenstelsel door den manometer weergegeven, en graphisch voorgesteld kunnen worden.

Een enkel woord nog over de samenstelling van de ventielen. Zij bestaan uit zeer dunne aan het eene einde toegesmolten glazen buisjes, waarin op een vernuftige manier, lange smalle spleten gemaakt zijn. Om zulk een spleet wordt een stukje goudvlies gespannen. Het andere einde van het buisje hangt samen b. v. met het

drukvat, en wij kunnen ons dus voorstellen, dat door dien druk het goudvlies opgelicht wordt, en vocht uit het dunne buisje vloeit; dit wordt opgevangen in een breeder buisje, waarin het eerste volkomen afsluitend geslepen is. Stelt men zich nu de verbinding van het breeder buisje met het hart voor, dan zal vocht in het hart kunnen vloeien. Zou echter een druk van het hart uitgaan, dan zal het vocht het goudvlies sterk tegen de spleetvormige opening drukken en deze afsluiten. Wat dus gewenscht was is verkregen; de vloeistof kan in het toevoerstelsel slechts in ééne richting, d. i. naar het hart stroomen. Op dezelfde wijze voorkomt het tweede ventiel, maar in omgekeerde richting opgesteld, het terugvloeien van vloeistof in het hart.

Williams verklaart nog, dat hij als voedingsmateriaal gebruikte een mengsel van gedefibrineerd konijnenbloed met twee deelen keukenzout-oplossing van 0.5 %. Wat het resultaat van zijn arbeid betreft, daarvan zwijgen wij voor het oogenblik; de inrichting van zijn toestel heeft voor ons doel de meeste waarde.

Een van de eerste auteurs, die na Williams zijn onderzoeksmethode volgde, is F. Karewski [1]). Bij zijn werk willen wij een oogenblik stilstaan, minder om de kleine

---

1) F. Karewski, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Herzgifte auf die Muskulatur des Froschherzens. Zeitschrift für klinische Medicin, Band V. 1882.

verandering, die hij aan William's oorspronkelijk apparaat aanbracht, en die o. a. bestaat in het veranderen van de grondstof der canule van nieuw zilver in glas, dan wel om de vele nuttige opmerkingen, die overal in zijn opstel te vinden zijn. Zoo wordt op het feit gewezen, dat in geval de druk, waaronder het bloed in het hart stroomt te groot is, men zeer onregelmatige en weinig betrouwbare pulsaties opwekt; vooral als men het geheele hart gebruikt. Het kan dan voorkomen, dat de boezem in diastole blijft stilstaan en de kamer alleen werkt; omstandigheden, die de voordeelen van het gebruik van het geheele hart voor een groot deel illusoir maken.

Bepaalde getallen noemt Karewski niet; ieder hart is een individualiteit en door nauwkeurige observatie van het arbeidende hartje moet men trachten te weten te komen, hoe de toevoer geregeld dient te worden. Tot vergemakkelijking brengt hij daarom een kraan dicht onder het drukvat, en regelt daarmede het toevloeien. Als drukhoogte was gemiddeld 20 c.M. de gewenschte.

Wat den afvloei van bloed betreft, geeft Karewski op, dat het meest geschikt is, dien zoo te regelen, dat de kamer werkt onder een druk van 0.5—2 c.M. kwik. Vooral echter nemen wij nota van zijn proef-protocollen, waaruit blijkt, dat hij veelal de Williams'sche inrichting gebruikt, terwijl het geheele hart in de kunstmatige circulatie is opgenomen; vooral dan is het naar onze

bescheiden meening, die wij later nog uitvoeriger willen uitspreken, een apparaat, dat reeds zeer aan de te stellen eischen voldoet. En ook dan krijgt de oorspronkelijke Williams'sche-inrichting met Kronecker's canule meer beteekenis voor het onderzoek van stoffen, waarvan men de werking in grove trekken reeds kent, maar waarvan men nauwkeuriger wil weten, hoe de speciale werking er van is, òf op het zenuwhoudend gedeelte, òf op de hartspier alleen.

Karewski bedient zich als voedingsmateriaal van het hartje van een mengsel van één deel gedefibrineerd konijnenbloed en vier deelen keukenzout-oplossing van 0.6 %.

Merkwaardig acht ik de dissertatie van den Japannees Rioschiro Maki [1]), die in 1884 te Strassburg promoveerde; merkwaardig niet alleen, omdat hij de Aziaten vertegenwoordigt op het gebied van de hartsphysiologie, waarop, zooals wij hier ook lieten uitkomen, bijna alle Europeesche nationaliteiten werkzaam zijn geweest, maar meer om de verbeteringen, die hij weer aan Williams's apparaat voorstelde en bezigde.

Als eerste verbetering geeft hij op een kleine vormverandering van de canule; als grondstof blijft hij de voorkeur aan metaal geven, en keurt Karewski's glazen canule

---

1) Rioschiro Maki, Inaugural-dissertation: Ueber den Einfluss des Camphers, Caffeins und Alcohols auf das Herz.

bepaaldelijk af, wij meenen echter dat die vormverandering niet veel gemak geeft; wel hechten wij aan de wijziging van het toevoervat; in plaats van één flesch gebruikt hij twee kogelvormige reservoirs, die door caoutchouc-slangetjes verbonden zijn aan een zich vorkvormig vertakkende glazen buis, waarvan de steel naar het apparaat voert. Zijn klemschroeven om de caoutchoucbuisjes gebracht, dan kan òf uit het eene reservoir, òf uit het tweede, b. v. met vergiftigd bloed gevuld, vloeistof naar het hart stroomen, zonder dat iets aan de proefinrichting verandert. Alleen een klemschroef moet losgedraaid worden.

In de derde plaats geeft Maki een methode aan om het bloed langen tijd in de gunstigste voorwaarden te houden; om te voorkomen, dat het lakkleurig wordt. Hij voert namelijk voortdurend lucht door de reservoirs. Van welke beteekenis deze handeling is, zal ieder beseffen, die in den zomertijd experimenteerde; het bloed wordt dan zeer spoedig donker van kleur, en daardoor ongeschikt om het hart te voeden; na flink schudden met lucht krijgt het, als de ontleding nog niet te ver is gegaan, zijn oorspronkelijke eigenschappen terug.

Als voedingsmateriaal bezigt Maki kalfsbloed, dat met twee deelen 0.6 % NaCl-oplossing verdund is; hij merkt op, dat hondenbloed evengoed kan dienen, dat echter runderbloed minder krachtige contracties doet ontstaan.

Eigenaardig is, dat Maki zegt volkomen in overeenstemming met Merunowicz gevonden te hebben, dat bloedserum minstens evengoed werkt als bloed. Wij vermelden deze opmerking, daar wij uit Merunowicz's werk juist tot een tegenovergestelde conclusie kwamen. Curiositeitshalve zullen wij twee zinsneden woordelijk weergeven. Merunowicz schrijft op pag. 260 van zijn vroeger geciteerd werk:

Dieser so ausführlich mitgetheilte Versuch gewährt die Ueberzeugung, dass auch ein haemoglobinfreies Blutserum in der abgeschnittenen Herzspitze freiwillige Zusammenziehungen wecken kann, aber es scheint doch, als ob seine Leistungsfähigheit h i n t e r [1]) der der blutigen Kochsalzlösung zurückstehe.

en Maki in zijn dissertatie op pag. 6:

Ich wiederhole also, dass ich in Uebereinstimmung mit Merunowicz (en zijn werk wordt dan in een noot aangewezen) vom Serum e i n e m i n d e s t e n s [2]) ebenso gute Wirkung gesehen habe als vom besten Kaninchen- oder Kalbsblute.

De lezer oordeele zelf, maar zal toch wel grif toegeven, dat de Japannees òf in het geheel den door hem geciteerden auteur niet las, òf de duitsche taal nog niet geheel machtig is.

Dat wij deze betrekkelijk nietige quaestie met zoovele

---

1) Ik spatieer. 2) Ik spatieer.

woorden bespraken behoeft wel geen verontschuldiging, maar noopt ons toch deze tweede opmerking neer te schrijven, dat men niet te voorzichtig kan zijn in het beoordeelen van aanhalingen van auteurs, die men bij schrijvers vindt, die men zelf leest. Alleen eigen raadpleging van bronnen geeft zekerheid; dat leert Maki, dat leerde ons hiervoor Favel.

Maki's wijze van prepareeren van het hart wijkt in zooverre af van Williams's methode, dat eerstgenoemde de 3 VV. cavae onderbindt, en in den bulbus aortae een canule brengt, die een bocht vertoont gelijk aan die welke de bulbus zelf vormt. Blijkbaar heeft hij dus niet het geheele hart in de kunstmatige circulatie ingelascht, maar alleen de hartkamer.

In denzelfden tijd ongeveer werd voor de Leidsche medische faculteit een proefschrift verdedigd door H. L. van Linden van den Heuvell [1]), die zijn proeven onder leiding van Prof. A. Heynsius in het physiologisch laboratorium nam. Hij werkte naar Coats's voorbeeld; liet echter den manometer weg, en was op die wijze in staat het bloed, dat door het hart uit de aorta-canule geworpen werd, op te vangen in het reservoir, dat de boezem weer van voedingsmateriaal moest voorzien. Langs dien weg

1) Klinische en physiologische waarnemingen omtrent adonis vernalis en adonidine.

had een kunstmatige circulatie plaats, en konden afwijkingen die ontstonden, nadat het bloed met gif vermengd was, waargenomen worden door de contractie-frequentie te tellen, en de phase van systole en diastole nauwkeurig op te nemen. Williams's apparaat wordt in deze dissertatie niet genoemd.

Onder Kobert's leiding zijn in het pharmacologisch laboratorium te Dorpat vele proeven genomen met Williams's apparaat; volledigheidshalve vermelden wij dit. In de methode werd door geen dezer schrijvers verandering gebracht.

Ook in Frankrijk heeft Williams's apparaat gediend om de werking van geneesmiddelen op het hart te leeren kennen. Paul Favel [1]), dezelfde van wien op pag. 15 sprake was, geeft er eene uitvoerige beschrijving met teekening van; hij werkte in het laboratorium van Lépine. Belangrijk is de opmerking van dien schrijver in zijn inleiding. Nadat hij schrijft: „Nos recherches ont porté exclusivement sur des coeurs détachés et complètement séparés de leur connexion avec les centres nerveux." volgt: Ce genre d'expériences a été peu pratiqué en France et a plutôt été réalisé par les physiologistes étrangers, en particulier dans les laboratoires des universités allemandes.

---

1) Les Médicaments du coeur par Dr. P. Favel. Paris 1887.

Dit waren troostende woorden, want het was ons ook niet gelukt dergelijke onderzoekingen in de fransche litteratuur te vinden. De verklaring van den Franschman geeft volledige opheldering over dit feit.

De proefinrichting verschilt zeer weinig van Williams's oorspronkelijke wijze van handelen; alleen het voedingsmateriaal is hier weer anders, dan wij tot nog toe vonden. Favel gebruikt ook gedefibrineerd kalfsbloed, maar verdunt het met 2 deelen chloornatrium-oplossing van 0.75 %.

In 1887 verscheen te Utrecht de dissertatie van N. P. van Spanje [1]); onder leiding van Prof. Talma onderzocht hij de werking van convallamarine op het hart; eigenaardig is dat in dit werk, dat overigens zoo volledig de methode van onderzoek aangeeft, om eerst bij koudbloedige dieren subcutaan het gif toe te dienen, en de algemeene werking na te gaan; dan hetzelfde te doen, terwijl een venster in den borstwand geknipt is, enz., om ten slotte tot het onderzoek bij warmbloedige dieren over te gaan; eigenaardig is, herhaal ik, dat Van Spanje zoo weinig gebruik maakt van kunstmatige circulatie. Bij proef X wordt een buisje in de vena cava inferior gebracht, dat het hart verbindt met een drukvat gevuld met keukenzout oplossing van 0.65 $^0/_0$. Beide arteriae aortae zijn opengeknipt, en de kunstmatige bloedsomloop gaat

1) N. P. v. Spanje, Proeven over de werking van convallamarine.

zijn gang. Om de gifwerking te zien, wordt ingespoten in de verbindingsbuis tusschen reservoir en vena cava. Dit is de eenige proef, naar aanleiding van de werking van convallamarine op het gezonde hart genomen, waarbij er eenige sprake van circulatie is. In het tweede gedeelte van de dissertatie, waarin nagegaan wordt, hoe het middel werkt op harten, die b. v. door chinine kunstmatig paretisch gemaakt zijn, wordt in proef XXVII het Ludwig-Coats's apparaat gebruikt, met die wijziging van het door ons beschreven Coats'sche toestel, welke wij ook bij v. Linden van den Heuvell vonden: het verwerkte voedingsmateriaal wordt namelijk weer in het vullingsreservoir geleid. Van Spanje voedde het hart met een mengsel bestaande uit 9 deelen NaCl-solutie van 0.65 % en één deel versche melk.

Om de gunstige werking, die hij in proef XXVII van convallamarine zag, graphisch voor te stellen, richtte schrijver proef XXVIII zoo in, dat in de geleiding tusschen aorta en reservoir, voor dat zij capillair werd, een gedeelte van den wand (cirkelvormig met een middellijn van ± 3 m.M.) elastiek gemaakt werd, en de golvingen van de circuleerende vloeistof op die wijze overgebracht konden worden op een hefboompje, dat een schrijfstift in beweging brengt. De stift schreef dan op den cylinder van een kymographion.

Uitvoerig willen wij thans stilstaan bij een onderzoek

door Stokvis [1]) ingesteld, „Over de werking van eenige stoffen uit de digitalisgroep op het geïsoleerde kikvorschhart bij verschillende temperaturen."

Zeker zijn de resultaten in zijn werk bevat van hooge wetenschappelijke waarde, en noode verbiedt ons beperkt doel om ze te memoreeren; echter de wijze, waarop Stokvis tot zijne conclusies kwam, mag in dit historisch overzicht niet ontbreken. Hij werkt met het geïsoleerde kikkerhart, dat op de ons bekende „Kronecker'sche Perfusions-canule" zoo gebonden wordt, dat de ligatuur het grootste gedeelte van den boezem en den geheelen ventrikel vrij laat. De vulling van het hart komt op de volgende wijze tot stand. Twee reservoirs, die door verbinding met Mariotte'sche flesschen steeds tot dezelfde hoogte met vocht gevuld zijn, voeren langs verschillenden weg naar een glazen buis. Door kranen kunnen beide afgesloten worden. De glazen buis draagt een vertikaal gestelde vertakking, die als manometer dienst kan doen om de drukking te meten, waaronder het bloed naar het hart stroomt; dat dus het niveau van de eerste buis in hetzelfde horizontale vlak moet liggen als de opening van de Kronecker'sche canule in het hart, behoeft geen betoog. Dadelijk, nadat de manometrische vertakking afgegeven is, voert

1) In den Feestbundel bij gelegenheid van het Dondersjubileum, van wege het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde uitgegeven in 1888, pag. 465.

de geleiding naar een ventiel, volgens Williams geconstrueerd, om daarna in de eene helft van de „Perfusionscanule" te monden. Volgen wij den weg, waar langs het bloed den ventrikel moet verlaten, dan ontmoeten wij allereerst weer een ventiel, en daarna een zijtak, die als afvloeibuis dienst kan doen, en door een kraan afgesloten kan worden; vervolgens een kwikmanometer. Vermelden wij nu verder, dat het hart opgesloten is in een Marey's U-vormig deplaceer-toestel, en dat het dunnere gedeelte van de U-buis verbonden is met een Marey'schen myograaf, dan is het duidelijk, dat men verschillende elementen van de werking van het geïsoleerde kikkerhart, met het apparaat bepalen kan. Eerstens krijgt men een graphische voorstelling van de voluums-verandering van het hart in systole en in diastole, en tegelijkertijd een denkbeeld van de frequentie der hartsactie. Ten tweede zal, wanneer de afvloeibuis gesloten is, op den manometer de maximale kracht [1]) van het hart afgelezen, en in de derde plaats door dienzelfden manometer, wanneer voor geregelden afvloei gezorgd wordt, de kracht van elke systole gemeten kunnen worden. Voor het speciale doel is het apparaat zoo geconstrueerd, dat het geheel geplaatst kan worden in een bak, die met water gevuld is. De temperatuur van het water

1) Zie pag. 45.

kan op die wijze de temperatuur van de geheele omgeving regelen.

Als voedingsmateriaal gebruikt Stokvis een mengsel van drie deelen NaCl-oplossing van 0.6 % en één deel gedefibrineerd runderbloed.

Een duidelijke teekening van het toestel wordt op plaat XIII in den Feestbundel gevonden.

Nog rest ons het bespreken van het werk van Max Perles [1]), onder den titel van „Beiträge zur Kentniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins", bekend gemaakt. Interessant is, dat wij op dit werk attent gemaakt werden door een chemicus, die het vond opgegeven in een artikel in de Chemiker Zeitung [2]). Voorzeker in de eerste plaats een bewijs, dat de onderzoekingen met het geïsoleerde kikkerhart, volgens den schrijver van het artikel, die niemand minder dan R. Kobert is, hoogst belangrijk geacht worden, ook voor niet-physiologen of pharmacologen. Maar dit niet alleen; in zijn artikel geeft Kobert een beschrijving van Williams's apparaat, zooals dit na de vele wijzigingen, die wij in den loop van ons overzicht beschreven, geworden is. Hij voegt er bovendien een zeer fraaie teekening van de geheele proefinrichting

1) In het Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bnd 26, 1889.

2) Chemiker Zeitung N°. 39, 1892.
Ueber den Williams'schen Froschherzapparat von Prof. R. Kobert.

aan toe. Naar het ons schijnt, geschiedt dit alles met wel geen ander doel, dan om de chemici onder gegeven omstandigheden het hartje als reagens te leeren gebruiken, of als men de zaak uit een ander oogpunt beschouwt, om hen aan te moedigen bij het onderzoek van chemische stoffen toch vooral niet uit het oog te verliezen de mogelijke beteekenis, die zulk een stof op physiologisch gebied kan bezitten.

Doch ter zake; als Perles de werking van zijn giffen op het hart gaat onderzoeken, maakt hij al weder gebruik van Williams's apparaat, en verbetert het niet onbelangrijk. Door vele auteurs wordt er op gewezen, dat de ventielen zeer licht onbruikbaar worden, en dat zij na elke proefneming behoorlijk gedroogd en gesoigneerd moeten worden om bruikbaar te blijven. Van niet gering gemak zijn daarom o. i. de glazen ventielen van Perles, die in de glasinstrumentenfabriek van J. Greiner in München vervaardigd worden.

Ter verduidelijking laten wij de beschrijving der ventielen in Perles's eigen woorden volgen: Jedes Ventil besteht aus 2 Glasröhren, welche an einem Ende aufeinander geschliffen, am anderen Ende verjüngt sind, zusammen gesteckt also wie eine Pipette aussehen. An einer Verjüngungsstelle ist ein kleiner hohler Glaskegel genau eingeschliffen. Dieser ist beim Einflussventil luftleer und schwimmt in der Flüssigkeit; beim Ausfluss-

ventil wird er mit so viel Quecksilber gefüllt, dass er gerade etwas specifisch schwerer ist als die Blutmischung und in dieser untersinkt [1]).

De lezer, voor wien deze beschrijving aan duidelijkheid te wenschen overlaat, kan schrijver dezes daarvan geen verwijt maken; hem wordt geraden de teekening in het vermelde werk, die er bijgevoegd is, te raadplegen.

Volgens Perles voldoen deze ventielen aan de gestelde eischen zeer wel.

Als laatsten pharmacologischen arbeid vermelden wij ten slotte dien van Dr. Med. et Phil. A. Heffter [2]). Om twee redenen achten wij dit werk belangrijk: in de eerste plaats, omdat het in den allerlaatsten tijd in het bekende Strassburger laboratorium ontstaan is, en ons het bewijs geeft, dat Williams's apparaat daar waarschijnlijk nog steeds als het beste voor het onderzoek van het geïsoleerde kikkerhart, aan een kunstmatige circulatie verbonden, gehouden wordt. En in de tweede plaats, omdat het ten doel heeft eens stelselmatig uit te maken, welk voedingsmateriaal het best in staat is het geïsoleerde hart zoo lang en zoo krachtig mogelijk te doen pulseeren. Dat een dergelijk onderzoek in een behoefte

1) Men zal bemerkt hebben, dat voor een gedeelte het systeem-Beins, bij alle fabrikanten van schuimende dranken wel bekend, toegepast is.

2) Ueber die Ernährung des arbeitenden Froschherzens im Archiv für Experim. Pathol. und Pharmak. Bnd 29, 1892.

voorziet, is zeker voor ieder duidelijk, die opgemerkt heeft, dat wij bij de behandeling van elken auteur een ander voedingsmateriaal aan het slot der bespreking opgegeven hebben.

Naar het voorbeeld van Dreser [1]) gebruikt Heffter in het begin van elke proef een mengsel van één deel gedefibrineerd runder- of kalfsbloed en twee deelen keukenzout-solutie van 0.6 %. Hij gaat dan de polsfrequentie na, en het debiet van het hart, b. v. op 10 pulsaties gewogen of gemeten. Bovendien bepaalt hij „die absolute Kraft des Herzens", door de maximale hoogte te meten, waartoe het hart vloeistof kan oppompen. Deze drie cijfers worden vergeleken, als zij bij verschillende voedingsmaterialen bepaald zijn. Om den lezer eene dergelijke vergelijking makkelijk te maken, laten wij eenige resultaten van Heffter volgen. *H* stelt de maximale hoogte voor, waartoe het hart de vloeistof kan oppompen, *P* het polsvolume [2]), en *Fr* de polsfrequentie.

1. Hart van rana temporaria:

Normaal voeding.	Voeding 1 deel bloed en 5 deelen NaCl.-oplossing.
H = 48 cM.	H = 46.5
P = 2.3 schaaldeelen.	P = 2.4
Fr = 36 per '.	Fr = 34 per '.

1) Zie later.

2) Onder polsvolume wordt de hoeveelheid bloed verstaan, die bij elke systole in de aorta geworpen wordt.

2. Hart van rana temporaria.

Normaal.	1 deel bloed 9 deelen NaCl.-oplossing.
H = 54.5	H = 51
P = 3.8	P = 3.9
Fr = 39	Fr = 36

3. Hart van rana temporaria.

Normaal.	Varkensbloed 1 : 3.
H = 50	H = 45
P = 2.6	P = 2.3
Fr = 54	Fr = 57

Uit deze getallen concludeert Heffter, dat de mate van verdunning weinig ter zake doet, en evenmin de soort van bloed.

Dan volgen proeven genomen met de normaalvoeding, en met serum afkomstig van runderbloed; daaruit kiezen wij, om de verschillen duidelijk te doen spreken:

II. Hart van rana esculenta.

Normaal.	Runderbloedserum.
H = 40.5	H = 12.5
P = 1.1	P = 0.2
Fr = 40	Fr = 34

en III. Hart van rana temporaria.

Normaal.	Runderbloedserum 1 : 3.
H = 46	H = 20.5
P = 1.5	P = 0.7
Fr = 45	Fr = 39

na 40 minuten wordt weer normaalvoeding gegeven en vindt hij:

$$H = 43.5$$
$$P = 1.4$$
$$Fr = 42.$$

De gevolgtrekking is niet twijfelachtig; bloedserum is niet in staat het hart krachtig werkend te houden; vooral de „absolute Kraft" daalt aanmerkelijk bij serumvoeding.

Heffter vermeldt nog enkele andere serieën van proeven; o. a. wordt lakkleurig bloed vergeleken bij versch, en duidelijk uitgesproken gevonden, dat het giftig, verzwakkend op het hart werkt. Ten slotte resumeert schrijver en verklaart, dat met physiologische keukenzout-oplossing verdund bloed het beste voedingsmateriaal is, onverschillig of dat bloed van rund, kalf of paard of varken afkomstig is. Uit proeven, die wij niet memoreerden, besluit hij, dat vooral roode bloedlichaampjes aanwezig moeten zijn, en zonder uitzondering zuurstof, om het geïsoleerde kikkerhart gedurende langen tijd krachtig te doen pulseeren.

HOOFDSTUK II.

In het vorige hoofdstuk hebben wij in het kort nagegaan, hoe tot physiologische en tot pharmacologische doeleinden proeven ingericht zijn, en wij willen thans de wijze beschrijven, waarop door ons te werk is gegaan. Als uitgangspunt bij de constructie van onze proefinrichting namen wij het principe, dat Stokvis in zijne verhandeling [1]) ook op den voorgrond stelt, om namelijk te trachten zooveel mogelijk in het experiment de verhoudingen na te bootsen, waaronder het hart in normale omstandigheden arbeidt. Die verhoudingen hebben wij steeds in het oog gehouden, en wij waren daarom ook gedwongen om sommige onderzoekingsmethoden in het geheel niet toe te passen, en daaronder waren de allereenvoudigste. Zoo kan men b. v. het kikkerhart uit het

1) Zie Donders Feestbundel, pag. 466, al. 3.

dier nemen, en het brengen in een oplossing van het te onderzoeken gif, en dan nagaan hoe de hartscontracties zich verhouden, wat frequentie betreft, en wat aangaat de veranderingen in volume bij diastole en systole. Duidelijk is evenwel, dat die proef het hart in verhoudingen brengt, waaronder het nooit in de werkelijkheid, d. i. bij het intacte dier, komen kan. Toch kan in vele gevallen zulk een handelwijze, na voorafgaande contrôle, volgens andere en nauwkeuriger methoden, ter demonstratie zeer leerzaam zijn. Wij herinneren ons b.v. de wijze, waarop Prof. Einthoven in een vergadering van de Afdeeling Leiden der Maatschappij ter bevordering der geneeskunde zeer duidelijk de werking van eenige hartgiffen aantoonde, door de hartpunt met eene serrefine aan te vatten en dan het geheele hart te dompelen in oplossingen van die verschillende giftige stoffen. Wij herhalen echter, bij een nieuw onderzoek heeft deze methode niet dan een ondergeschikte beteekenis.

Er blijven dus slechts die methoden over, waarin het gif in het hart en niet het hart in het gif gebracht wordt, m. a. w. die, waarin een kunstmatige bloedsomloop ingericht wordt. Als slot van dit hoofdstuk stellen wij ons voor een kritiek te leveren over de verschillende wijzen, waarop men getracht heeft dit doel te bereiken; nu gaan wij daarom over tot de beschrijving van het door ons gebruikte toestel, er nog weer op wijzend, dat wij in elk

opzicht verhoudingen trachten te scheppen, die der werkelijkheid nabij komen.

De vulling van het hart, dat geïsoleerd, of een enkele maal nog in corpore ranae onderzocht werd, heeft plaats langs een buizenstelsel, dat wij toevoersysteem willen noemen. Een ventiel ontbreekt daarin; volgens onze resultaten blijkt dit niet noodig te zijn, maar ook de door ons besproken litteratuur steunt onze opvatting op afdoende wijze, als wij slechts denken aan Cyon's proef met twee manometers, één samenhangend met den boezem, en een ander met den ventrikel. Onder gunstige verhoudingen schijnt dus de opening tusschen boezem en kamer gedurende de systole van de laatste volkomen gesloten te worden.

Als begin van ons toevoer-systeem, beschrijven wij drie Mariotte'sche flesschen in buretvorm, die op een statief bevestigd zijn. Zonder veel moeite is daardoor de hoogte van het drukniveau te veranderen. Met het doel om de vulling dier reservoirs zoo gemakkelijk mogelijk te maken, zijn op de binnenste dunne buizen glazen kappen gesmolten, die een kleine opening hebben. Ook de bovenëinden van de buitenste buizen zijn van een opening van gelijke grootte voorzien. Het is dus mogelijk om, zonder de stoppen op te heffen communicatie te brengen tusschen de wijde buizen, (dat zijn de reservoirs) en de buitenlucht, of wat op hetzelfde neerkomt om de buizen

te vullen door de trechters T [1]), wanneer slechts de openingen van kap en buis tegenover elkaar gesteld worden. De verbinding tusschen trechter en binnenste buis komt tot stand door dik, niet samenvalbaar caoutchouc.

Van de Mariotte'sche flesschen voeren drie caoutchoucslangetjes naar een kraan-apparaat: K, dat op een houten klos vastgemaakt is. Dit kraan-apparaat bestaat uit twee gedeelten, die zeer dicht bij elkaar zijn vastgesmolten; dit meesterwerk van glasblazerskunst werd bij de firma J. Greiner te München vervaardigd. Het eerste gedeelte is een zoogenaamde vierwegkraan, die horizontaal ligt; door den stop te draaien worden achtereenvolgens drie verschillende Mariotte'sche flesschen met het zeer kleine tusschenstuk in verbinding gebracht. De teekening maakt het verloop der gangen in den stop duidelijk.

Het tweede gedeelte is een gewone verticaal gestelde driewegkraan, die in den eenen stand naar het buisje voert, dat met het hart samenhangt, en in den tweeden stand de toestroomende vloeistof afvoert langs g. Deze inrichting stelt ons in staat om door eenvoudig een kraan om te draaien, naar het hart te brengen òf normale voedingsstof, òf de eene of andere vergif-oplossing. Mechanisch ondergaat het hart daarbij geen enkelen prikkel, en bovendien zijn wij in staat ons gif nauwkeurig te

1) Zie de teekening op plaat I.

dosceren. Beide belangrijke momenten zijn niet voldoende in acht genomen geworden bij proeven, zooals er een van Van Spanje beschreven werd, waar in de toevoerende buis met een Pravaz's-spuitje vergif wordt ingespoten. Om ook zooveel mogelijk het tijdstip van draaiing der kraan te doen samenvallen met het oogenblik, waarop de vloeistof uit de gewenschte Mariotte'sche flesch in het hart treedt, is het wenschelijk (waarop reeds boven terloops gewezen werd) dat de vier- en driewegkraan zoo dicht mogelijk bij elkaâr staan, en dat het caoutchoucverbindingsstukje naar de hartscanule zoo kort mogelijk zij.

Gemakshalve bespreken wij nu ons afvoersysteem, om daarna de verbinding van beide d. i. het geprepareerde hart nauwkeuriger te observeeren.

Het begint met een caoutchoucslangetje, dat op de afvoerende aorta-canule geschoven kan worden, en dat verbonden is met een op een tweede houten klos vastgemaakt glazenbuisje Z, dat aan de achterzijde twee, door kranen (I en II) af te sluiten, zijstukken vertoont. Het eerste zijstuk geeft toegang tot de verticaal-gestelde buis M, het tweede maakt het mogelijk, dat een vloeistof uit Z, onder gegeven omstandigheden kan vloeien uit het glazen tuitje U, langs een caoutchouc geleiding G. Om die geleiding ligt een klemkraan, waarvan de beteekenis later duidelijk zal worden. Het tuitje is bevestigd op een doorboord stukje koper, dat zich verticaal langs den

eveneens koperen stang S kan bewegen. Het andere uiteinde van het buisje Z is verbonden met een van buigbaar metaal vervaardigde verbinding V, die aan een kwikmanometer gekoppeld is. Dicht bij den manometer bevindt zich een afsluitkraan.

De reden, waarom het afvoer-systeem juist op deze wijze geconstrueerd is, blijkt uit het volgende. Nemen wij vooreerst aan, dat alle kranen behalve I gesloten zijn, en dat het hartje arbeidt, dan zal het bloed in de buis M treden, en daarin hoe langer hoe hooger stijgen, totdat eindelijk een maximum bereikt is; dat is het oogenblik, waarop het bloed wel een pulsatie vertoont, maar geen stijging meer plaats heeft. Dan ontwikkelt het hart zijn maximum van kracht, dan werkt het om met Dreser te spreken: „mit absoluter Kraft." Een maat voor die kracht vinden wij in het getal, dat de hoogte aangeeft, waartoe het bloed gestegen is, en dat af te lezen is op de lineaal L, die naast de buis M gesteld is. In de meeste gevallen steeg het bloed in onze proeven boven het getal 45, vandaar het verlengstuk S, dat op de buis gesteld kan worden. Met een bandmaatje is gemakkelijk het getal te vinden, dat in zulke gevallen nog bij 45 opgeteld moet worden.

De buis M dient dus om de maximale hoogte te meten, waartoe het hartje de voedende vloeistof kan oppompen. Sluiten wij kraan I, en openen wij kraan II, en veronder-

stellen wij, dat overigens alles hetzelfde gebleven is, dan stijgt het bloed nu in de caoutchouc-geleiding G, en zal eindelijk uit het tuitje t druppelen. Van de hoogte waarop het tuitje gesteld is zal af hangen de drukking, waaronder het hartje werkt, en dat die druk groote beteekenis heeft blijkt o. a. uit het geciteerde werk van Rossbach, die bij te hoogen druk onregelmatige hartsactie zag optreden, en niet minder uit het werk van Dreser, dat wij nog te bespreken hebben.

Om in de praktijk de juiste hoogte aan te geven, waarop het tuitje gefixeerd moet worden is niet gemakkelijk. Theoretisch zou de ideale hoogte-stand deze zijn, dat hij overeenkwam met de hoogte van een bloedzuil, voorstellende het arbeidsvermogen van plaats aan het bloed door het hart gegeven, gemeten in het begin van de arteria aorta. In andere woorden zou dan de vloeistofzuil een aequivalent zijn voor den druk, die bij het dier de aortawand, tengevolge van zijne elasticiteit, op de stroomende vloeistof uitoefent. Mij is het niet mogelijk dezen factor te bepalen. Omdat echter bij een onderzoek als het onze veel vergelijkenderwijze geconstateerd moet worden, is een ideale hoogte niet noodig, maar meenden wij te kunnen volstaan met een hoogte te kiezen, afhankelijk van de absolute kracht van het hart en in den regel de helft te nemen van de hoogte, waartoe het bloed maximaal kan stijgen.

In het wezen der zaak zou, volgens hetgeen wij tot nog toe beschreven, evengoed een derde of een vierde of een n^{de} deel van de absolute hoogte gekozen kunnen worden. Evenwel uit proeven, die wij nog mededeelen zullen, is gebleken, dat het hart zijn maximalen arbeid verricht, wanneer het arbeidt [1]) onder een druk, ongeveer gelijk aan de helft van de maximale hoogte, waartoe het vloeistof kan oppompen. Onze keuze is daarom niet willekeurig, maar degelijk verantwoord.

De physica leert, dat uit eene kleine uitvloeiopening slechts een druppel van bepaald volume (en dus ook van een bepaald gewicht) afhankelijk van het soortelijk gewicht en van de spanning aan de oppervlakte van de druppelende vloeistof, kan ontwijken. Van dit feit hebben wij gebruik gemaakt om het debiet van het arbeidende hartje te registreeren; hierop gaan wij nader in bij de beschrijving van de registreer-methode. Hier dient nu nog nagegaan te worden, of de 2^{de} kraan geheel geopend moet worden, of wel in een bepaalden stand gefixeerd moet blijven. Om daaromtrent inlichting te verkrijgen openen wij ook de afsluitkraan van den manometer, en willen wij zien, welken invloed elke hartscontractie nu op het kwik heeft. Dan blijkt, dat ons apparaat van dien aard is, dat het kwik onbewegelijk blijft, of in andere woorden: is de

---

1) Zie later de korte beschrijving van Dreser's werk.

kraan II geheel geopend, dan plant zich de polsgolf niet in ons kunstmatig vaatstelsel voort. Te verwonderen is dit feit niet, want zooals bekend, is de voortplanting van de polsgolf afhankelijk van het bestaan van elastische wanden. In ons buizenstelsel is echter onder de gegeven omstandigheden de wand op de plaats van de kraan niet meer elastisch, en daarom kan de golf zich niet voortplanten. Bovendien is er nog een tweede oorzaak: de zijtak is van te groot kaliber, er wordt te weinig weerstand geboden, er vloeit te veel bloed af. Wij moeten dus de communicatie-opening kleiner maken, d. i. de kraan slechts gedeeltelijk openen.

Begeven wij ons voor een oogenblik al weder op theoretisch terrein, dan moet ons streven zijn aan de voortbeweging van het bloed in de kraan zooveel weerstand te geven, als overeenkomt met de som van de weerstanden, die het bloed in het lichaam van het dier in de arteriecle vertakkingen van de aorta ondervindt. Is dit het geval, dan zal juist zooveel bloed uit het tuitje bij elke systole moeten vloeien, als overeenkomt met de hoeveelheid, die bij het intacte dier bij elke systole uit het hart in het periphere vaatstelsel geworpen wordt.

Den bedoelden weerstand te bepalen, is m. i. niet mogelijk, maar toch is het vraagstuk wel op te lossen, want de practijk helpt hier. Wanneer men vele malen het eenvoudig blootgelegd kikkerhart in situ heeft zien arbeiden,

dan weet men ongeveer den omvang te waardeeren, die het bij elke diastole inneemt, en de verkleining, die het bij elke systole ondergaat. Let men daarop in verband met de frequentie van de harts-contracties in situ, dan is het niet moeielijk de 2de kraan zoo te stellen, dat bij elke systole in het algemeen de normale hoeveelheid bloed verwerkt wordt. In dien stand moet de kraan gedurende de geheele proefneming blijven, daarom is om de caoutchouc-geleiding een klemschroef gebracht, die den afvoer kan opheffen, wanneer dit gedurende het onderzoek om de een of andere reden mocht blijken noodig te zijn.

Is de kraan zoo gesteld, dan plant zich ook werkelijk de polsgolf voort, kenbaar aan de beweging van het kwik in den manometer, en stelt de hoogte van elke verheffing van het kwik de drukvermeerdering voor, die het bloed onder invloed van de harts-systole ondervindt; dat is een maat voor de kracht van elke systole. Deze redeneering is niet volkomen juist, omdat de invloed van de eigenbewegingen van het kwik er in verwaarloosd wordt; in het algemeen wordt daardoor echter geen groote fout gemaakt.

Dat ter juiste waardeering de kwikmanometer juist zoo gevuld moet zijn, en gesteld moet worden, dat het n u l p u n t door het kwik in rust bereikt wordt, en dat dit nulpunt in één niveau moet liggen met het hartje of beter met de verbinding van de aorta met de canule, behoeft geen nadere bespreking.

Een ventiel komt ook in ons afvoerstelsel niet voor, de ondervinding leerde ons, en de resultaten van onze proeven zullen het den lezer duidelijk maken [1]), dat het ontbreken kan, toch is het hartje in staat zijn bloed tot zelfs groote hoogte op te pompen.

De beschrijving van ons registreerstelsel volgt nu.

Wij maakten gebruik van een registreertoestel, geleverd door den Utrechtschen mechanicus Kagenaar, en voor het grootste gedeelte ook door hem vervaardigd. Het is geconstrueerd naar het principe van Ludwig's Kymographion, bezit echter vele geriefelijkheden, die bij het oorspronkelijke model ontbreken; zij zijn te veel om te noemen en dikwijls van schijnbaar geringe beteekenis [2]). Alleen willen wij vermelden, dat door een betrekkelijk eenvoudige inrichting de met beroet glacé-papier bedekte cylinder een spiraalvormige beweging kan maken, waardoor althans bij het onderzoek van het hart van koudbloedige dieren, van kikkers, een voortloopende kromme geschreven kan worden, en men niet, na elke omwenteling het instrument tot stilstand behoeft te brengen, en den cylinder te verplaatsen.

Bij onze proeven werd voor den cylinder een houten tafeltje T geplaatst. Het blad vertoont aan de eene zijde

1) Zie later.

2) Zie de beschrijving, die door Kagenaar gepubliceerd zal worden.

een sleuf, waarin zich de houten klos met het vroeger besproken kraanapparaat K bewegen kan; aan de andere zijde is op het tafeltje de tweede klos, in ons afvoerstelsel besproken, gelijmd en daarachter verheft zich, aan den rand van het tafelblad vastgespijkerd, een plankje. Daarop zijn de stijgbuis M, en de niveaubuis N (waarover later meer) vastgemaakt, en het geeft steun aan den koperen stang, waarlangs het tuitje zich kan bewegen. In den rechter achterhoek van het blad is een ronde opening gemaakt, ter grootte van een tienstuiverstukje, en de ligplaats daarvan is juist zoo gekozen, dat de druppels, die uit het tuitje vallen, daardoor passeeren en terecht komen in het eene been van een U-vormige buis [1]), die onder het blad van het tafeltje bevestigd is. Het andere been is rechthoekig verbonden met een lange glazen buis, die tot links even buiten het tafeltje reikt. Het been, waarin de druppel valt, draagt aan de voorzijde een tuitvormig aanhangsel, waarlangs vocht kan afvloeien. Het doel van dit toestelletje is het registreeren van den vallenden druppel; de U-vormige buis wordt met een weinig vocht gevuld, en de lange glazen buis door een caoutchoucslangetje verbonden met een luchtkussen, van een schrijfinrichting voorzien. Valt nu een druppel in de vloeistof dan krijgt deze een schok, die

1) Zie de teekening op plaat I, onder het tafeltje en face gezien.

voortgeplant wordt in het tweede been, en van daar langs de genoemde verbinding tot in het luchtkussen. Daar wordt de schrijfveer opgelicht, en een klein verticaal streepje op den beroetten cylinder aangeteekend. Elk streepje beantwoordt dus aan één druppel verwerkt bloed.

Geheel aan de achterzijde van het tafeltje is nog een glazen buis bevestigd, die aan de eene zijde met een metronoom verbonden is, en aan den anderen kant door een elastiek buisje samenhangt met een tweede luchtkussen, dat met de toebehoorende veer den tijd in halve secunden op den cylinder aangeeft.

Dit wat de complicatie betreft, die wij noodig oordeelden aan het overigens zoo zeer geschikte Kagenaar'sche registreer-apparaat.

Nog slechts een verbinding in ons toestel is niet dan nauwelijks genoemd, namelijk diegene, die als g ontspringt aan de driewegkraan. Zij communiceert met de niveaubuis en met een kraantje D [1]), dat geopend wordt, als het toevoerstelsel gevuld wordt.

In het geval dus, dat de driewegkraan zoo staat, dat het bloed langs g moet vloeien, zal (als het afvoerkraantje ten minste gesloten is) de vloeistof in de niveau-buis N, naar de wet van den stand van vloeistoffen in communiceerende vaten, zoo lang stijgen, totdat het niveau

1) Zie de teekening op plaat I.

zich in hetzelfde horizontale vlak bevindt als het drukniveau in de Mariotte'sche flesschen. Of in andere woorden, wij kunnen in de niveau-buis den druk aflezen, waaronder het bloed in het hartje treedt, een druk, die niet veel meer dan 5—10 c.M. mag en behoeft te bedragen. Bovendien geeft vergelijking van den vloeistofstand in de niveau-buis N, en in de stijgbuis M ons in een oogwenk inlichting, omtrent de maximale kracht, die het onderzochte hart uitoefenen kan.

Een beschrijving van de wijze, waarop het hart geprepareerd werd, is nu op hare plaats. De leidende gedachte daarbij was één canule in de vena cava inferior te brengen, en daarin te bevestigen, en een andere in een der takken van den bulbus aortae.

Voor proeven, waarvan de resultaten medegedeeld zullen worden, werden steeds groote individuen van rana esculenta [1]) gebruikt; met een lange naald werd tusschen achterhoofdsbeen en eersten wervel gestoken, en langs dien weg hersenen en ruggemerg vernietigd. Dan legt men het dier op den rug op een kurkenplaat, en fixeert zoo noodig de extremiteiten met spelden op het kurk. Het eerste werk is daarna een breed gedeelte van de huid

---

1) Door sommige auteurs wordt vermeld, dat de werking van hartgiffen verandert, al naarmate men als proefdieren rana esculenta of rana temporaria gebruikt. De moeielijkheid, die daaruit voort kan vloeien, hebben wij ontweken, door steeds rana esculenta voor de proeven te kiezen.

in de sternaalstreek weg te knippen. Het sternum ligt dan makkelijk te herkennen voor ons, en wordt geëxstirpeerd door rechts en links met een flinke schaar ribben en schoudergordel te klieven. In de meeste gevallen is op die wijze een ruim venster in de hartstreek verkregen; mocht het later blijken niet groot genoeg te zijn, dan wordt nog een gedeelte van den buikwand verwijderd.

Nu zien wij het hart, in het pericardium opgesloten, voor ons pulseeren, en knippen het hartezakje met een fijne schaar in, om het vervolgens zoo ver en zoo volledig mogelijk weg te prepareeren. Aan de achterzijde van het hart loopt als een dun strengetje de vena cardiaca van het pericardium naar het hart; om die ader wordt een zijden draadje gebracht, en het vat afgebonden om per slot peripheer van de ligatuur doorgesneden te worden. Het hartje kan dan aan den onderbindingsdraad opgetild, en vrij bewogen worden. Deze laatste methode wordt in de handleiding, die Prof. Einthoven voor zijn praktikanten bewerkt heeft, beschreven en de anatomische verhouding van het hart in situ door schematische teekeningen toegelicht. Wij maakten van dit overzicht veelvuldig gebruik, toen wij ons in het prepareeren en in de anatomie van het kikvorschhart oefenden.

Om nu verder een canule in de vena cava inferior te brengen, wordt een onderbindingsnaald zoo laag mogelijk onder de cava gebracht; dikwijls moet daartoe lever-

weefsel op zijde gedrongen worden. Is dit geschied, dan werd door ons getracht een der zijtakken van de vena cava inferior te vinden, en daar in geknipt; waren de liggingsverhoudingen daartoe niet geschikt, dan werd zoo laag mogelijk in de vena cava zelf een opening gemaakt, en gewoonlijk zonder veel moeite een canule er in vastgebonden; wij brachten de ligatuur onder de gemakkelijk te herkennen grens tusschen sinus venosus en vena, en schoven de canule vooral niet ver in het hart, met geen ander doel dan om zoo zeker mogelijk te zijn, dat de atrio-ventriculair opening onder de meest normale omstandigheden bleef.

Als canule gebruikten wij een glazen buisje, dat aan het eene uiteinde, dat in het hart moest komen, eenigzins spits toeliep; ongeveer $^3/_4$ cM. van de opening was het lumen iets wijder dan daarachter, om het terugschieten van de canule uit het hart te beletten.

Was de canule in de vena, dan gingen wij over tot de bewerking, die de aorta met een tweede buisje moest verbinden. Daartoe brachten wij in eenige gevallen een draad onder de beide takken van den bulbus aortae, knipten den linker in, en schoven door die opening een buisje, dat gefixeerd werd door den genoemden draad, die dan tegelijkertijd den rechter aortatak dichtsnoerde. In andere gevallen werd eerst de rechter arteria aorta dichtgebonden, en daarna een draad onder de linker ge-

bracht om per slot op de zooeven genoemde wijze de canule er in vast te binden. De aorta-canule bestaat in onze proeven ook uit glas, maar is van iets kleiner kaliber, dan die in de vena cava inferior gebonden was.

De beide venae cavae superiores en de arteriae pulmonales werden door ons nooit onderbonden. Van zelf spreekt, dat dit niet noodig is, als men het hart in corpore ranae onderzoekt, maar de ervaring leerde, dat het ook niet noodig is, als men het geprepareerde hart uit het dier neemt.

Om het preparaat met den toestel te verbinden wordt met een pipet de cava-canule geheel gevuld, en dan verbonden met het eveneens gevulde buisje, dat wij als uiterste deel van ons toevoerstelsel beschreven. In den regel was er geen lucht in; evenwel, al was dit een enkele maal het geval, dan gaf dat verschijnsel geen bezwaar bij het verder experimenteeren, want alvorens de aorta-canule met het afvoerstelsel in samenhang te brengen, wordt het kraan-apparaat zoo gesteld, dat gezond bloed kan toevloeien. In het gelukkigste geval volgt dadelijk krachtige contractie van den ventrikel, waardoor het reeds in de aorta-canule gestolde bloed er uit verwijderd wordt, en plaats maakt voor het gebruikte voedingsmateriaal. Was er lucht in het preparaat gekomen, dan wachtten wij tot deze er uit verwijderd is, wat in den regel in korten tijd geschieden kan. Daarop schoven

wij de aorta-canule, terwijl de toevloei bleef bestaan in het caoutchoucbuisje, dat als begin van het afvoerstelsel beschreven werd, en de eigenlijke proef kon beginnen. Daarover meer in een volgend hoofdstuk.

Een kort oogenblik moeten wij nog stilstaan bij de vraag, welk voedingsmateriaal gebezigd moet worden. Dat een keuze niet gemakkelijk is, weet de lezer uit onze beschrijvingen (wij begonnen te experimenteeren in den nazomer van 1891). In het physiologisch laboratorium kregen wij den raad om een mengsel van gedefibrineerd kalfs- of runderbloed met 2 deelen keukenzoutoplossing van 0.6 % te gebruiken. In den allerlaatsten tijd is ons ter kennis gekomen, dat een oplossing van NaCl van 0.6 % niet de beste is; om een oplossing te hebben, waardoor bloedlichaampjes het minst aangetast worden, moet de concentratie sterker zijn, en minstens 0.8 % bedragen. Ongetwijfeld gelooven wij, dat uit dit oogpunt beschouwd, physiologische zoutoplossing ter sterkte van 0.8 % moet bereid worden, maar wij meenen, dat in onze proeven, waar de bloedlichaampjes reeds zooveel geleden hebben (o. a. bij het kloppen) een dergelijk verschil van 0.2 % wel geen invloed op de resultaten van de proeven gehad zal hebben.

Keeren wij echter ter zake terug en vermelden wij, dat door ons de raad in het physiologisch laboratorium gegeven, werd opgevolgd en dat wij met het

genoemde mengsel onze experimenten begonnen hebben.

Op dit oogenblik zou een keuze gemakkelijker vallen in verband met het werk van Heffter; gelukkigerwijze evenwel hadden wij zijn mengsel reeds toegepast, en behoefden dus, nadat wij van zijn arbeid kennis genomen hadden, niets te veranderen. Zijne resultaten hebben wij in hoofdzaak reeds medegedeeld op pag. 45 en 46, maar willen er hier toch nog iets bijvoegen, nu de beschrijving van onze proefneming den lezer bekend is.

Wij herinneren er aan, dat Heffter Williams's apparaat gebruikte en zijn overtuigd, dat hij krachtige gezonde dieren voor zijn onderzoek uitkoos. De gewichten der proefdieren worden niet opgegeven, een feit, dat o. i. een verzuim is, omdat Heffter wil aantoonen onder welke voorwaarden het hart het krachtigst kan arbeiden, en overigens wel getallen opgeeft. Als grootste krachtsuiting zag hij een hart bloed oppompen tot een hoogte van 54.5 cM. Met ons toestel kregen wij in den regel veel hoogere getallen; de laagste bedroegen steeds tusschen de 40 en 50 cM., en vele malen zagen wij, dat het bloed tot boven in ons verlengstuk steeg en daar uitvloeide; in die gevallen bedroeg de hoogte tusschen 80 en 90 cM. Omdat Heffter de gewichten zijner proefdieren niet opgeeft, is onze conclusie niet volkomen gemotiveerd, anders zouden wij meenen, dat de mogelijkheid niet uitgesloten was, dat wij hoogere getallen kregen, omdat wij met een toestel werkten,

waardoor het hart onder omstandigheden verkeerde, die meer overeenkwamen met de werkelijkheid dan bij de Williams'sche proefinrichting.

Als slot van dit hoofdstuk wenschen wij de vraag te beantwoorden, waarom door ons geen der beschreven toestellen gebruikt werd, maar wij ons moeite gaven een apparaat te verkrijgen, zooals beschreven is.

In het antwoord zal, hopen wij, tegelijkertijd het bewijs opgesloten liggen, dat ons toestel ten eerste graphisch den hartsarbeid volledіger weergeeft dan de andere, en dat ten tweede het hart onder voorwaarden gebracht wordt, die zijn werking meer aan die in de werkelijkheid gelijk doen zijn, dan in de besproken apparaten het geval is.

Hoofddoel van ons werk is, den arbeid van het hart te leeren kennen, dien het verricht onder normale omstandigheden en in gevallen, waarin het met gif in aanraking wordt gebracht.

Hoe geeft zich dan in het levende dier de arbeid door het hart verricht te kennen?

In de eerste plaats door de beweging van het bloed in de vaten, die hoe nauwer zij worden, des te meer weerstand aan de bewegende vloeistof bieden, als arbeidsvermogen van beweging. In de tweede plaats als warmte, want bij elke wrijving ontwikkelt zich warmte, en in de derde plaats als druk, waardoor de vaatwand gerekt wordt, of dien wij moeten overwinnen, als wij b. v. het pulseeren van een vat

willen opheffen door centraal van de plaats, waar de pulsatie plaats heeft, het vat dicht te drukken.

In de werkelijkheid stroomt het bloed bovendien in elastische vaten en absorbeeren deze, als wij het zoo noemen mogen, het arbeidsvermogen van plaats, om het, als zij, dank hun elasticiteit, hun oorspronkelijke volume gedurende de diastole van het hart weer trachten in te nemen, gedeeltelijk als arbeidsvermogen van beweging terug te geven.

Het experiment moet dus zoo ingericht worden, dat het hart een vloeistof kan doen stroomen, en dat ten tweede (zoo mogelijk) een aequivalent gegeven wordt voor dat gedeelte van den hartsarbeid, dat zich in het levende dier als arbeidsvermogen van plaats, of wil men als druk, te kennen geeft, en dat door de elasticiteit van den vaatwand gedeeltelijk weer der voortbeweging van het bloed ten goede komt. Stellen wij dit principe voorop, dan valt het niet moeielijk de tekortkomingen van de beschreven toestellen aan te toonen, terwijl wij in het oog wenschen te houden, dat wij een zoo getrouw mogelijk graphische voorstelling van den hartsarbeid willen trachten te verkrijgen.

Volgen wij dezelfde rangschikking als in ons historisch overzicht, dan zijn de apparaten in Ludwig's laboratorium geconstrueerd, allereerst een nadere beschouwing overwaard, echter voor ons doel niet alle, want de proef-

inrichtingen van Bowditch, Luciani en Merunowicz waren van dien aard, dat slechts een zeer klein gedeelte van het hart onderzocht kon worden, en bij een algemeen onderzoek van een hartgif zou zulk een methode te eenzijdige resultaten geven.

Er blijven dus over de apparaten van Cyon, Coats en Kronecker. De beide eersten onderzochten het geheele hart, lieten voedingsmateriaal door de vena cava inferior in het hart dringen, en lieten het door het hart verwerken door een der aortatakken met een afvoerbuisje te verbinden. Echter, zooals reeds ter gelegener plaatse medegedeeld is, hun apparaten laten niet toe een graphische voorstelling van de hartscontracties te geven, terwijl een werkelijke s t r o o m i n g in het hart en buizenstelsel plaats heeft. De verandering in het oorspronkelijke Coats'sche apparaat, naar aanleiding van Van Spanje's dissertatie, door ons besproken, voorziet niet dan zeer gebrekkig in dit groote gemis. Wij kunnen ons ten minste niet voorstellen, dat er iets anders door verkregen wordt, dan een graphische voorstelling van de frequentie van den hartslag, die even gemakkelijk direct geteld kan worden.

Kronecker's „Doppelcanule"-stelsel gaat aan het euvel mank, dat niet dan een klein gedeelte van het hart er mede onderzocht wordt; en wij meenen dus zijn methode te moeten afkeuren op dezelfde gronden als die van Bowditch en Luciani.

Blijkbaar hebben dergelijke overwegingen ook Williams geleid tot de constructie van zijn toestel, tenminste wat betreft den eisch, dat kunstmatige circulatie moet plaats hebben, gedurende het onderzoek met den manometer. De eenzijdigheid van zijn resultaten, omdat ook hij slechts een gedeelte van het hart aan de inwerking van zijn normale voedingsstof, of van zijn vergifoplossingen blootstelt, is echter niet te loochenen. De mogelijkheid blijft evenwel bestaan, dat hij contrôleproeven nam, want ter loops vinden wij in zijn mededeeling vermeld, dat in plaats van de Kronecker'sche „Doppelcanule" te gebruiken, men één canule in de vena cava, en een ander in de aorta kan brengen, en op die wijze het geheele hart onderzoeken.

Karewski vermeldt uitdrukkelijk in de protocollen van zijn proeven, dat hij zoo gehandeld heeft. Echter ook in dit gunstigste geval, hebben wij een bezwaar, dat namelijk het hart niet onder een bepaalden constanten druk werkt, maar dat de uitvloei-opening op een onverschillige plaats aangebracht is, in hetzelfde horizontale vlak als de aortacanule gelegen.

Een vraag van den lezer verwachten wij, na deze opmerking. Heeft dan die voor elk hart verschillende, maar eenmaal aangenomen, constante druk op het hart uitgeoefend, wel invloed? Volmondig kunnen wij ja antwoorden, en behoeven niet alleen te vermelden, dat wij bij onze proeven tot

die conclusie gekomen zijn, maar willen ook het reeds genoemde werk [1]) van Dreser aanhalen. Opzettelijk hebben wij vroeger dezen arbeid niet dan ter loops vermeld, nu heeft een zeer kort resumé van zijn resultaten de meeste beteekenis.

Dreser verbindt het geïsoleerde hart met een Kronecker'sche canule, en richt zijn proeven, wat de plaatsing van ventielen betreft, evenals Williams in. Maar de uitvloei-opening van het afvoersysteem (samenhangend dus met de aorta) plaatst hij op verschillende hoogten boven het hart, terwijl het bloed onder een vooraf bepaalden c o n s t a n t e n druk in het hart stroomt. Bij een dergelijke inrichting van zijn proeven komt Dreser tot het resultaat, dat de arbeid, dien het hart verricht, verandert al naarmate de uitvloei-opening op verschillende hoogten aangebracht is. In verband met den bouw van de Kronecker'sche „Doppelcanule" spreekt het wel van zelf, dat wanneer van hoogte gesproken wordt, bedoeld is de hoogte van de uitvloei-opening boven het niveau van het toevoer-reservoir. Met eenige voorbeelden willen wij de zooeven genoemde uitspraak toelichten.

De arbeid, dien het hart in het experiment verricht, is afhankelijk van de hoeveelheid bloed P, die bij elke systole

---

1) Ueber Herzarbeit und Herzgifte, von Dr. Med. H. Dreser, in het Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 24 Band, pag. 221.

uit het hart geworpen wordt, en van de hoogte H, waarop de uitvloei-opening gesteld is. Het product $H \times P$ geeft den arbeid in kilogrammeters aan. Stel dat het bloed uitvloeit uit een opening, die in hetzelfde niveau ligt als het niveau van het toevoer-reservoir, dan is de hoeveelheid bloed, die bij elke systole uit het hart treedt wel zeer groot, maar in het genoemde product is $H = 0$, en dus verricht het hart op dat oogenblik geen arbeid. Hetzelfde is het geval, als wij H doen toenemen; per slot krijgen wij dan de maximale hoogte, waartoe het hart vocht kan oppompen, maar het hart staat dan stil, en dus is $P = 0$ geworden, waardoor het product $H \times P$ eveneens tot 0 gereduceerd is. Tusschen deze beide uitersten liggen verschillende waarden van H en van P, die steeds van elkaar afhankelijk zijn, en wier product altijd den verrichten arbeid aangeeft.

Langs mathematischen weg komt Dreser tot de conclusie, dat het maximum van arbeid geleverd wordt, als de uitvloeiopening juist op de helft van de maximale hoogte [1]) is gebracht. Deze mathematische afleiding is echter niet geheel juist, en dus ook de laatste conclusie twijfelachtig. Dit doet echter voor ons doel weinig ter zake. Wij leeren uit Dreser's onderzoek, dat de arbeids-

1) Onder maximale hoogte te verstaan de hoogte, waartoe het hart bloed bij maximale krachtsuiting kan doen stijgen.

verrichting verandert, als de druk, waaronder zij plaats moet hebben, gewijzigd wordt. Normaliter wordt er druk op het hart bij het begin der systole geoefend, dus om het experiment zooveel mogelijk te doen gelijken op de werkelijkheid, moeten wij het hart onder druk laten werken of, zooals wij deden, de afvloei laten plaats hebben uit een opening, die boven het hart ligt.

Deze factor is door Williams uit het oog verloren, en ook door andere auteurs, die het toestel na hem gebruikten, en het zelfs in sommige opzichten verbeterden.

In ons toestel hebben wij er rekening mede gehouden, zooals uit de beschrijving in het begin van dit hoofdstuk blijkt, en wij meenen, dat het ook daarom de voorkeur boven Williams's apparaat verdient.

De ventielen hebben wij oorspronkelijk bij wijze van proef weggelaten, omdat zij zooveel zorg bij de samenstelling en bij het onderhoud vereischen; toen kenden wij de glas-ventielen van Perles nog niet. Nadat wij echter langen tijd zonder ventielen geëxperimenteerd hadden, en goede resultaten verkregen, hebben wij ook de verbeterde niet in ons toestel toegepast, maar meenden tot de overtuiging te mogen komen, dat de klepvliezen in het hart en in den bulbus aortae door de behandeling zoo weinig leden, dat zij in staat bleven om behoorlijk te functionneeren. Is deze onderstelling juist, dan ligt ook daarin weder een moment, dat de harts-

werking in ons toestel nader tot de werkelijke brengt.

Wij kunnen evenwel ook op een andere wijze het feit verklaren, dat een ventiel overbodig is. Daar de frequentie der hartcontracties betrekkelijk groot is, kunnen wij ons voorstellen, dat de terugvloeiende vloeistof opgehouden wordt omdat, vóór zij in het hart treedt, reeds een tweede systole begonnen is, die genoeg kracht heeft om niet alleen de terugstroomende vloeistof weer naar de uitvloei-opening te dringen, maar tevens ook nieuw bloed in het afvoerstelsel werpt. Is deze verklaring de ware, dan is de zooeven uitgesproken veronderstelling, dat in onze proeven de aorta-kleppen blijven functionneeren, overbodig.

Williams's toestel is prototype van de andere, van het apparaat van Maki, van Karewski en van Perles, en de bezwaren, die wij genoemd hebben, zijn ook door hen niet weggenomen. Van Maki namen wij in principe de verdeeling van het toevoerend reservoir over, een feit van niet geringe beteekenis, want bij Williams's oorspronkelijke inrichting treden groote drukverschillen op, wanneer in plaats van gezond, vergiftigd bloed moet toegevoerd worden.

Rest ons nog te verklaren, waarom wij Stokvis's voorbeeld niet volgden. Voorzeker geeft zijne methode uitstekende resultaten, graphisch wordt de frequentie van den hartslag genoteerd; graphisch krijgt men ook een

beeld van de verandering van volume van het hart in de phase van systole en diastole, en de maximale krachtsuiting van het hart kan er door bepaald worden, alsmede de kracht van elke systole, wanneer de afvloei goed geregeld is. Bovendien kan door berekening uit de curve het debiet vastgesteld worden, of wil men directer te werk gaan, dan kan het verwerkte bloed gewogen of gemeten worden. Maar Stokvis onderzocht ook slechts een gedeelte van het hart, want hij gebruikte Kronecker's canule, en laat dus geen bloed door het geheele hart stroomen, en daarbij krijgt hij in zijn graphische voorstelling geen beeld van de kracht van elke systole. Aan dit laatste gemis zou te gemoet te komen zijn door den manometer[1]), die samenhangt met het afvoerende deel van de „Perfusionscanule", ook van een schrijfinrichting te voorzien, en een tweeden draaienden cylinder er naast te stellen. Dan wordt het geheele toestel evenwel weer gecompliceerder, en daarom verkiezen wij onze inrichting. Wat onze eerste opmerking betreft, over het onderzoek van een gedeelte van het hart, daarin is ook gemakkelijk verandering te brengen, want ons inziens, is er geen enkele reden, waarom niet even goed een op onze wijze gepreparеerd hart in een deplaceertoestel te brengen zou zijn.

---

1) Zooals wij deden uitkomen, wordt door Stokvis daarmede alleen de maximale hoogte, en de kracht van elke systole gemeten, maar niet opgeteekend.

Daarbij laat Stokvis, voor zoover wij uit zijn stuk lazen, ook het feit, dat de hartsarbeid afhankelijk is van de hoogte van de uitvloei-opening [1]) boven het hart, buiten beschouwing.

Herinneren wij per slot aan onze registratie van den vallenden druppel, dan geeft ook deze complicatie aan de curve meer waarde. In een oogwenk is naast eventueele verandering van de contractie-kromme te constateeren welke verandering in het debiet van het hart daarmede gepaard ging.

---

1) Slechts zeer ter loops wordt van de plaats van de uitvloei-opening gewaagd op pag. 468 in het vroeger geciteerde werk.

HOOFDSTUK III.

In dit hoofdstuk wenschen wij de resultaten van onze proeven met carpaïne op koudbloedige dieren te beschrijven.

De carpaïne, die door ons gebruikt werd, vormt een fijn kristallijn poeder, dat uiterst bitter smaakt, en in water moeielijk oplosbaar is. Vrij gemakkelijk echter lost het in verdunde zuren op; daarom werd de afgewogen hoeveelheid alcaloide gewoonlijk in een mortier met een weinig water aangewreven, en werden dan eenige druppels verdund azijnzuur toegevoegd. Was alles opgelost, dan werd de oplossing in een maatglas geschonken, en op het gewenschte volume gebracht door physiologische keukenzoutoplossing toe te voegen. Bleek het mengsel per slot nog zuur te reageeren, dan werd met sporen van ammoniak geneutraliseerd. Een geringe overmaat van alcalie slaat het gif neer. Wij maakten stand-

aardoplossingen van 1 : 1000, van 1 : 10.000 en van 1 : 100.000 gereed, en gingen van die verdunningen uit om de verdunningen met bloed (d. i. het door ons beschreven mengsel) te bereiden; voor elke proef werd zulk een mengsel versch gereed gemaakt.

Om de waarde van het onderzoek, of beter van de resultaten met gif verkregen, zoo duidelijk mogelijk voor den lezer te doen zijn, achten wij het van belang in de eerste plaats de aandacht te vestigen op krommen, zooals zij verkregen werden bij proeven, waarbij het hartje op de beschreven wijze in het toestel aangebracht was, en met onvergiftigd bloed gevoed werd. Het kon dan uren lang onveranderlijk blijven doorwerken.

Bezien wij daartoe de krommen 1, 2, 3 en 4 op Plaat II, dan dient ter verklaring, dat in Fig. 1 slechts drie lijnen geteekend zijn; de bovenste geeft de verandering van druk aan, de dan volgende is de nullijn, terwijl de derde een combinatie van de tijdlijn met de debietlijn vormt. De grootere verheffingen, die tusschen de gewone bergen en dalen op te merken zijn, beantwoorden aan het vallen van een druppel vocht. Hoewel deze lijn wel te gebruiken is, vonden wij deze methode toch niet fraai, en hebben wij in de meeste andere proeven een afzonderlijke debietlijn ontworpen. De gecombineerde lijn wordt verkregen door de tijdbuis aan ons toestel, en de buis die van de U-buis voert, waarin de druppel valt, te verbinden met de

deelen, waarin een caoutchouc-buisje zich splitste. Het enkelvoudige stuk was met het luchtkussen met schrijfinrichting verbonden.

Als resultaten van de betere methode wijzen wij op de krommen 2, 3 en 4. Daarin zijn vier lijnen onder elkaar geplaatst; gemakkelijk zal men de beteekenis van elk der lijnen herkennen, en zal het duidelijk worden, dat het uittellen van tijd- en debietlijn nu veel minder bezwaar heeft. In Fig. 2 komt de debietlijn het best tot haar recht. In alle curven beantwoordt in de tijdlijn elke verheffing aan een halve secunde.

Een oppervlakkige beschouwing is voldoende om te leeren, dat polshoogte, frequentie van den hartsslag en hartsdebiet zeer verschillen; dat de werking in ieder speciaal geval gedurende den onderzoekstijd echter niet veranderde, kan ik hier wel verklaren, maar niet ad oculos demonstreeren; het spreekt toch wel van zelf, dat de reproducties, die gegeven zijn, slechts deelen van groote serieën van krommen zijn, steeds ter bezichtiging beschikbaar voor ieder, die zulks verlangt.

Voorloopige proeven, waarvan wij de uitvoerige vermelding achterwege laten, hadden ons gebracht tot de kennis der doseering van het gif, en ons geleerd, dat bij een verdunning van 1 : 200.000 de gifoplossing niet influenceert op de werking van het hart. Of wij de kraan zoo gesteld hadden, dat normaal bloed kon toevloeien, of wel

het vergiftigde, de curve bleef in haar onderdeelen dezelfde.

Anders was het bij een verdunning van 1 : 150.000; dan traden niet twijfelachtige verschillen op. Bij het gebruik van verdunningen, tusschen deze beide gelegen, was het resultaat in hoofdzaak hetzelfde, als bij gebruik van een verdunning van 1 : 200.000, maar soms toch van dien aard, dat een werking van het gif niet te miskennen was.

Gaan wij de werking van 1 : 150.000 na, dan doen wij dit aan de hand van de krommen 5 en 6 op plaat II; de eerste stelt de normale polsgolf voor bij een hartje, dat maximaal in staat was het bloed tot een hoogte van 80 c.M. op te pompen; de polsfrequentie is daar 30 slagen per minuut, de bloedsdruk gemiddeld 2.75 c.M. en het debiet 48 druppels per 60 secunden; de tweede geeft ons een graphische voorstelling van de hartsactie ongeveer één minuut, nadat de kraan omgedraaid is (den juisten tijd benoodigd om den inhoud van het verbindingsbuisje, en van de vena cava-canule te verwerken kennen wij niet).

Zij is veranderd in dien geest, dat de polsfrequentie geringer is geworden, dat de bloedsdruk afgenomen is, en dat het debiet tot op bijna een derde gedaald is. In cijfers overgebracht vinden wij voor de frequentie 26 in de minuut, voor den gemiddelden bloedsdruk 1.4 c.M., voor het debiet 18 druppels in 60 secunden.

Vele malen zullen wij nog van gemiddelden druk moe-

ten spreken, en dienen ons dus duidelijk te verklaren, wat wij er onder verstaan, en hoe wij die waarden bepaald hebben. Onder gemiddelden druk verstaan wij het getal, dat wij verkrijgen door b. v. 5 maal de hoogte van de hoogste uitslagen te meten, en 5 maal de hoogte van de lagere punten van de curve, beantwoordend aan de diastole van het hart. De som van die tien getallen gedeeld door 10 en vermenigvuldigd met 2 geeft dan het gewenschte gemiddelde. De laatste vermenigvuldiging is noodig, omdat in onze curve slechts de helft wordt aangegeven van de verplaatsing van het kwik, want het stijgt in den manometer in de eene buis evenveel boven den evenwichtsstand, als het in de andere er onder daalt.

Wij zijn ons bewust, dat deze bepaling van den gemiddelden druk niet zeer nauwkeurig is, of liever wij weten dat er methoden zijn, die zuiverder getallen geven. Zoo b. v. kan het gebruik van planimetrische toestellen betere resultaten geven; echter zulk een instrument was niet in ons bereik. Ook de methode van Volkmann, het berekenen van den gemiddelden druk uit de verhoudingen van de gewichten van deelen, waarin het gebruikte papier volgens een kromme geknipt wordt, hebben wij niet toegepast, ten eerste, omdat wij door de bewerking van het papier niet de zekerheid hadden, dat stukken van gelijke grootte juist hetzelfde zouden wegen, en ten tweede, omdat wij meenden, dat uit onze curven op de

beschreven wijze getallen berekend werden, die voor ons doel nauwkeurig genoeg zijn, en de verschillen bovendien, waar het op aankomt, van dien aard zijn, dat al mocht ook een fout zijn gemaakt, de conclusies niet zouden veranderen.

Keeren wij echter tot de proef terug, dan springt in het oog, dat vooral twee veranderingen belangrijk zijn, namelijk het sterk verminderen van het debiet van 48 druppels in de minuut tot 18, en de daling van den bloedsdruk tot bijna op de helft. De verandering van de polsfrequentie is niet zoo groot, hoewel onmiskenbaar. Alleen uit de gegeven getallen kan afgeleid worden, dat elke hartscontractie minder krachtig moet geweest zijn; en in overeenstemming daarmede is ook de bouw van de curve. Zonder juist cijfers te noemen, ziet men dadelijk, dat het kwik bij elke systole veel minder verplaatst is; dat de verschillen tusschen de hoogste en de laagste punten in de kromme veel kleiner zijn, dan in fig. 5, waarbij het hartje met gezond bloed gevoed werd.

De proef, die deze resultaten gaf, verdient nog verder besproken te worden. Nadat eenigen tijd het vergiftigde bloed gecirculeerd had, draaiden wij de kraan weer zoo, dat gezond bloed moest toestroomen, en ziet, de curve veranderde langzamerhand weer, om na verloop van drie minuten bijna weer zoo te zijn, als in het begin der proef, d. i. zooals fig. 5 in beeld voorstelt. Toch is er

een verschil blijven bestaan, het debiet is namelijk niet meer op de vorige hoogte teruggekomen, in één minuut werden 48 druppels geleverd, en na onder invloed van carpaïne geweest te zijn 44. In deze proef hebben wij niet nagegaan of na langen tijd de vorige toestand weer geheel terugkeerde; in andere gevallen deden wij het wel, en kregen daarbij den indruk, dat onder gegeven omstandigheden het hartje weder geheel van de schadelijke invloeden van kleine giften carpaïne herstellen kan.

Van groot gewicht achten wij het experiment, dat wij nu willen beschrijven, daar het met zekerheid aantoont, dat aan de genoemde werking van het gif geen phase voorafgaat, die een ander effect toont. In latere beschouwingen zal eerst in het oog springen, waarom wij aan deze proef zulk een waarde hechten.

Als proefdier werd een groote rana esculenta gebruikt, het hart werd aan den toestel verbonden en geheel van het dier geïsoleerd onderzocht; het was geplaatst in een glazen bakje, en geheel door bloed omspoeld. Een der buretten was gevuld met bloed, dat vergiftigd was met carpaïne in de verhouding van 1 : 175.000. De maximale hoogte, waartoe het hartje bloed kon oppompen, bedroeg ± 85 c.M., wij lieten het daarom onder een druk van ongeveer 42,5 c.M. werken. De normaal-curve van dit hart is in fig. 4 gegeven; de polsfrequentie bedraagt 35 slagen in de halve minuut; de gemiddelde bloedsdruk is

32 m.M. kwik, en het aantal druppels vocht, dat in den zelfden tijd verwerkt wordt, beloopt 45. Op een bepaald oogenblik werd de kraan omgedraaid, en kon vergiftigd bloed toestroomen. Langeren tijd duurde het voor eenig verschil in de curve optrad; dan echter veranderde langzamerhand het aspect der lijnen in denzelfden zin, als in het vorige experiment, om ten slotte te worden als fig. 7 weergeeft, dat is: het hart werkte toen met een frequentie van 34 polsen in de 30 secunden, gaf een gemiddelden druk van 24 m.M. kwik, en leverde 22 druppels bloed.

Brengen wij de cijfers in woorden over, dan leert deze proef, dat bij zeer groote verdunning van carpaïne de werking op het kikkerhart slechts zeer langzaam tot stand komt; toont zij zich echter, dan is de eerste werking deze, dat de polsfrequentie slechts zeer weinig afneemt, maar het debiet van het hart vermindert en de bloedsdruk daalt, terwijl ook de uitslagen van het kwik bij elke systole kleiner zijn. Willen wij het korter uitdrukken, dan vermindert bij zulk een gift alleen de kracht, waarmede het hart arbeidt. Echter ook hier bleek, dat deze hartszwakte voor een groot gedeelte weer op te heffen was door gezond bloed te laten toestroomen. Toch bleef het debiet kleiner. Een herhaling der proef bij hetzelfde hart gaf hetzelfde resultaat.

Het voorgaande heeft ons geleerd hoe kleine en zeer

kleine giften werken, thans willen wij in de derde plaats gewagen van een proef, waarbij een zeer groote dosis gebruikt werd. Wij werkten met een oplossing van carpaïne van 1 : 20.000 en maakten gebruik van een groote rana esculenta. De normaal-curve is in fig. 3 opgeteekend, de werking van het gif graphisch voorgesteld in fig. 8 en fig. 9; bij het merk C in fig. 8 werd de kraan zoo gedraaid, dat vergiftigd bloed toevloeien kon. Ter loops zij opgemerkt, dat deze lijn ten duidelijkste demonstreert, dat de draaiing alleen niet den minsten invloed heeft. Gedurende eenige secunden blijft de curve onveranderd; het bloed in de schadelijke ruimte[1]) wordt in dien tijd verwerkt, en dan wordt de invloed van carpaïne zichtbaar. Met grootere tusschenruimten dan te voren vallen nog eenige druppels uit het tuitje, dan houdt dit geheel op. Die phase geeft fig. 9 (de lijnen in fig. 8 en in fig. 9 sluiten aan). Tegelijkertijd is de frequentie van den hartslag zeer afgenomen, en zijn de polsgolven zeer klein geworden, om eindelijk geheel te verdwijnen. De bloedsdruk is volgens de teekening nog niet veel afgenomen; in het vervolg echter daalde de lijn nog aanmerkelijk, tot bijna op de nullijn. Het hart stond in diastole stil. De conclusie ligt voor de hand; bij toepassing van

---

1) Schadelijke ruimte noemen wij den inhoud van het buizenstelsel van de driewegkraan tot aan het hart.

een sterk vergiftigd bloed, wordt het hart bijna momentaneel en volkomen verlamd.

Omtrent de phase, waarin het hart stil blijft staan, hebben wij nog eenige proeven bij intacte dieren ingesteld. Wij fixeerden het proefdier op de gewone wijze met spelden op een kurken plaat, en maakten een venster in den voorsten borstwand, zoodat het hart duidelijk zichtbaar pulseerde. Vervolgens spoten wij een zeer sterke oplossing van carpaïne (1 : 1000) of nog sterker in een der lymphe-zakken, en observeerden de hartswerking. Na eenigen tijd begint het aantal contracties snel te verminderen, en per slot staat het hart in diastole stil. Was het hart eenmaal in rust, dan bleek in alle gevallen, dat de spier noch op mechanische, noch op electrische prikkels reageerde.

De proeven leeren dus, dat zoowel in kleine giften, als in groote doses, het hart door carpaïne geparalyseerd wordt.

In het algemeen gesproken komt hartsparalyse tot stand, óf door verlamming van het zenuwapparaat, óf door verlamming van de hartspier. Reeds nu, wij komen later op die zaak uitvoeriger terug, spreken wij als ons vermoeden uit, dat het vooral de spier is, die door ons gif lijdt. Echter als wij ons den bouw der curven herinneren, blijkt dat de frequentie van de hartsactie afneemt, en hoewel dit verschijnsel ook als een teeken van verlam-

ming opgevat kan worden, zou het ook nog een andere oorzaak kunnen hebben. Prikkeling van de remmende centra geeft hetzelfde resultaat.

Deze laatste quaestie hebben wij getracht uit te maken door experimenten te nemen met geatropiniseerde kikkerharten. Ons apparaat maakt ons een dergelijk onderzoek gemakkelijk; de derde Mariotte'sche flesch werd met atropine-houdend bloed gevuld, en na eerst een curve genomen te hebben, als normaal bloed toestroomde, lieten wij atropine-houdend met het hart in contact komen. Of dit voldoende gewerkt had werd uitgemaakt door den sinus venosus faradisch te prikkelen; onder gewone omstandigheden staat het hart dan in diastole gedurende korteren of langeren tijd stil. Zijn door atropine de vagus-einden verlamd, dan blijft die diastolische stilstand uit. Was dat effect bereikt, dan lieten wij carpaïne-houdend bloed toestroomen en zagen in hoofdzaak, dat de werking zich toch uitte in polsverlangzaming met volgende, of er mede gepaard gaande bloedsdrukdaling.

Daaruit volgt, dat de verlangzaming, na vergiftiging met carpaïne niet afhangt van prikkeling van de vagusvertakkingen in het hart.

Ook is het ons gebleken, dat bij niet te sterke carpaïnevergiftiging, de vaguseinden voor electrische prikkels gevoelig blijven; sinus prikkeling geeft dan nog tijdelijken diastolischen stilstand van het hart.

Zooals in het volgende hoofdstuk blijken zal, zijn de gegevens tot nu toe verkregen voor ons voldoende, om een hypothese over de werking van carpaïne op het kikkerhart op te stellen. Niet onbelangrijk achten wij het evenwel nog mede te deelen, dat door ons nog nagegaan werd, hoe het gecarpaïniseerde kikkerhart zich gedroeg tegenover helleboreïne en, tegenover digitaline (Ducanel). In het kort komen de resultaten bij dergelijke experimenten verkregen hierop neer, dat als slechts kleine doses carpaïne gebruikt waren, beide andere giffen zich te kennen gaven op de wijzen, zooals in de litteratuur beschreven wordt. Nadere gegevens, omtrent de eigenlijke werking van carpaïne, kregen wij in die proeven niet.

HOOFDSTUK IV.

In ons laatste hoofdstuk stellen wij ons voor een beschrijving te geven van de proeven en van de resultaten verkregen bij het onderzoek naar de werking van carpaïne op warmbloedige dieren.

Wij gebruikten daartoe een dertigtal konijnen en eenige honden. Zooals wij uitdrukkelijk in ons eerste hoofdstuk verklaarden, werd ook thans vooral de werking op het hart nagegaan. De inrichting van de proeven is gevolg van dit principe. Elke verandering van de hartswerking uit zich door wijziging in den bloedsomloop; òf door verandering van de polsfrequentie, òf door verandering van den bloedsdruk. Wel weten wij, dat omgekeerd verhooging of verlaging van den bloedsdruk niet altijd gevolg van verandering van de hartsactie behoeft te zijn; want wijziging van de innervatie van den vaatwand kan zoowel stijging, als daling van den druk ten gevolge

hebben. Houden wij deze overweging echter steeds in het oog, dan is er geen gevaar, dat wij mogelijke invloeden buiten het hart over het hoofd zullen zien, zoodat wij dus onze proeven in hoofdzaak konden beperken tot het opnemen van de polsfrequentie, en het meten van den bloedsdruk zonder bijzondere voorzorgen, wat betreft de vaat-innervatie.

Om dit te doen pasten wij ook de graphische methode toe; hetzelfde kymographion en dezelfde manometer, die wij bij de experimenten in het vorige hoofdstuk besproken, werden gebruikt. Als verbinding tusschen manometer en proefdier deed de bekende buigbare metalen buis dienst, die nu niet met een oplossing van keukenzout gevuld was, maar met een stof, die de stolling van het bloed zooveel mogelijk tegengaat. Als zoodanig worden verschillende oplossingen aangegeven; Cyon raadt in zijn „Methodik" sol. bicarbon. natr. aan met een S. G. van 1.083; hij zegt, dat dit getal van Traube afkomstig is, en langs empirischen weg vastgesteld werd [1]). Wij gebruikten een gesatureerde oplossing van bicarbonas natricus, en zagen daarvan in den regel goede resultaten.

Wellicht, dat een verdund extract, afkomstig van de pharynx-klieren van hirudines, in de toekomst een groote rol kan spelen; wij vermoeden dit, naar aanleiding van mededeelingen van Prof. Pekelharing op de algemeene

1) Zie in genoemd werk pag. 106.

vergadering [1]) van de Nederl. Maatschappij ter Bevordering der Geneeskunst, in Juli l.l. te Rotterdam gehouden. Gebrek aan tijd heeft ons tot nog toe belet in dien geest waarnemingen te doen. Zeker is het zoeken naar een middel, dat de stolling van het bloed meer tegengaat dan de tegenwoordig bekende, van groote beteekenis, want ieder die bloedsdrukbepalingen gedaan heeft, weet hoe onaangenaam een plotselinge verstopping van de canule, b. v. op een gewichtig oogenblik, stemt.

De bloedsdrukbepalingen deden wij door een glazen canule in de arter. carotis dextra van een konijn te binden. Wij zijn ons bewust, dat het misschien eenige voordeelen biedt, als men de linker carotis neemt; echter de geringe ruimte, die wij in ons quasi-laboratorium hadden, maakte het ons het gemakkelijkst, als wij rechts opereerden. Groote verschillen zullen daardoor trouwens in onze curven wel niet op te merken zijn, en bovendien gaan wij hier toch ook vergelijkender wijze te werk.

Wat de techniek van het opereeren betreft, daarover zullen wij niet uitweiden, uitvoerige en nauwkeurige beschrijvingen daarvan vindt men òf in Cyon's meer geciteerd werk, òf ook in Krause's Anatomie des Kaninchens.

Behalve deze afvoerende canule, brachten wij een spuit,

---

1) Zie het verslag van die vergadering, of het Weekblad van het Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde, N°. 3, van 16 Juli 1892.

voorzien van een speciaal daartoe ingericht mondstuk, in de vena jugularis externa. De spuit was met gif-oplossingen van verschillende sterkte gevuld. Een groot voordeel is er aan verbonden door op die wijze gif met het hart in contact te brengen; men kent de juiste hoeveelheid, die in het hart komt, en kan ook het tijdstip, waarop het gebeurt, met groote nauwkeurigheid bepalen. Wordt alleen de art. carotis geprepareerd, en spuit men een gif subcutaan in, dan zal per slot de werking wel de zelfde zijn, maar de tijd benoodigd tot geheele resorptie is niet te bepalen, en ook is men minder zeker van de dosis, die op een gegeven oogenblik het hart treft. Redenen, waarom wij aan de eerste methode de voorkeur gaven, en haar in bijna al onze gevallen toepasten.

Voordat de carotis-canule in verbinding met den manometer gebracht werd, zorgden wij dat er een groote overdruk bij het openen van de manometerkraan in het buizenstelsel manometer-carotis moest ontstaan; op die wijze gelukt het de menging van het bloed en de bicarbonas natricus-oplossing zoo innig mogelijk te maken, en daardoor de stolling zooveel mogelijk te voorkomen. Ware er geen overdruk, dan zou dadelijk bloed in de canule geperst worden, en allicht nog verder, zoodat dan de voorwaarden tot stolling zoo gunstig mogelijk zouden zijn. Het inwendige van de buisjes, die als canule dienst deden werd met een zeer dun laagje van parafine bedekt;

de ervaring leert, dat de coagulatie ook daardoor vertraagd, of zelfs opgeheven wordt. Is voor volledige vulling van het buizenstelsel gezorgd, dan treedt ook bij de verbinding van de canule met den manometer geen lucht in het buizenstelsel.

Behalve een graphische voorstelling van den bloedsdruk, wordt gemakkelijk een kromme van de ademhaling verkregen door een luchtkussen, op den thorax van het proefdier gebonden, met een tweede te verbinden, dat op de bekende wijze van een schrijfinrichting voorzien is. In de meeste onzer proeven registreerden wij de ademhalingsbeweging te gelijkertijd. Ook werd voor een constante nullijn gezorgd, en de tijd weder aangegeven in halve secunden.

Evenals wij in het vorige hoofdstuk eerst eenige normale lijnen beschreven, doen wij het ook nu, en wijzen naar de figuren 10 en 11 op Plaat II.

De eerste teekening is afkomstig van een proef, genomen op een krachtig mannelijk konijn van ± 2100 Gram.

De eerste lijn geeft een beeld van de bloeddruksverandering in de carotis en van de polsfrequentie. De grootere golvingen in de lijn beantwoorden aan de bloedsdrukwisselingen, afhankelijk van de phase van ademhaling; de kleinere tandjes zijn de enkele polsverheffingen, die zeer distinct te herkennen zijn. De tweede lijn geeft de phase van de ademhaling, en de snelheid daarvan aan;

de stijgende lijn ontstaat bij inspiratie, de dalende bij expiratie; zeer fraai is deze lijn niet uitgevallen, des te beter echter de eerste, waarom wij dit paradigma dan ook reproduceeren lieten.

Tijd- en nullijn lagen oorspronkelijk zeer dicht bij elkaâr; de nullijn is echter niet de ware; zij behoort 40 m.M. lager te liggen; terwille van plaatsruimte hebben wij haar op de teekening verplaatst. Uit deze lijnen leeren wij, dat de polsfrequentie bij dit konijn 80 slagen in een kwart minuut bedraagt; dat in dienzelfden tijd ongeveer 17 ademhalingen verricht worden, en dat de bloedsdruk gemiddeld 122 m.M. kwik is.

Figuur 11 geeft dezelfde lijnen, verkregen bij een konijn van ± 2190 Gr. Hier is de polsfrequentie 75 per $^1/_4$ minuut, en van de ademhaling 19 in denzelfden tijd; de gemiddelde druk bedraagt 118 m.M.

In den loop van de beschrijving der proeven zullen nog meermalen krommen onder de aandacht van den lezer gebracht worden.

Wat de resultaten betreft, vermelden wij in de allereerste plaats die van een proef als volgt ingericht: Canule in de carotis van een mannelijk konijn van ± 1800 Gr. gewicht met manometer verbonden. Spuit in vena jugularis gebracht; vulling bestaat uit een oplossing van 0.6 % keukenzout. Het doel van deze proef kan niet twijfelachtig zijn; wij willen constateeren, welke de

veranderingen in polsfrequentie en bloedsdruk zijn, als in het hart een indifferente vloeistof gespoten wordt, die een temperatuur heeft van de omgeving, waarin geëxperimenteerd wordt, en die natuurlijk veel lager is dan de lichaamstemperatuur van het proefdier. Tevens zal daaruit kunnen blijken of de voluums-vermeerdering van het bloed, dat naar het hart stroomt, alleen in staat is, afwijkingen in de curve te geven.

Gaan wij de reproducties, voorkomende op plaat II onder N°. 12, 13 en 14 na, dan is fig. 12 de normale lijn, waar de ademhalingsgolven weinig uitgedrukt zijn; de polsfrequentie bedraagt 60 in $^1/_4$ min. Gemiddelde druk 94 m.M. Vijftien secunden nadat deze curve opgeschreven was, werd 1 c.M^3 keukenzoutoplossing ingespoten, en er werd geen verschil gezien; ten bewijze diene fig. 13, voorstellende de curve 30 secunden na de inspuiting opgeteekend, de polsfrequentie is 125 in 30 secunden, gemiddelde druk 94 m.M. en de hoogte van elke polsgolf niet noemenswaard afwijkend van de normale.

Nog sprekender is wellicht figuur 14, op de aangegeven plaats is vrij snel 2 c.M^3 vocht ingespoten, en zooals men ziet, verandert de curve in het algemeen niet. Uit deze proef meenen wij te mogen afleiden, dat de injectie in de vena jugularis externa van een indifferente stof van kamer-temperatuur geen belangrijken invloed op de hartswerking, zooals zij zich voor ons in de bloedsdruks-

lijn te kennen geeft, uitoefent. Van te grooter beteekenis zijn daarom de resultaten bij de volgende proeven verkregen.

Bij ons eerste experiment met carpaïne gebruikten wij, zooals later bleek, een veel te groote gift; een zeer plotselinge dood van het proefdier onder heftige krampen verraste ons oogenblikkelijk na de injectie.

Figuur 15 geeft een fraai beeld van de snelle werking van het gif; de proef werd genomen op een mannelijk konijn van 1700 Gr.; de spuit, in de jugularis gebonden, bevatte een zoodanige oplossing van acetas carpaïni, dat op elken c.M^3 20 m.Gr. alkaloide kwam. Er werd op het aangeduide punt $\pm$ 2 c.M^3 vocht ingespoten, en na eenige hartscontracties, die in een minder snel tempo dan de vorige elkaar opvolgden, daalde de bloedsdrukslijn snel, en zijn nog slechts aanduidingen van polsverheffingen in de dalende lijn te bespeuren. De ademhalings-bewegingen waren gedurende het dalen van de lijn zeer heftig en onregelmatig, om evenwel daarna voor goed op te houden [1]). Snel werd de thorax toen geopend, en het hart sterk uitgezet gevonden, vooral aan de rechterzijde; contracties waren absoluut niet meer te zien.

Bij een volgende proef, waar 25 m.G. carpaïne in eens

1) In fig. 15 houdt de ademhalingslijn plotseling op, dit feit staat in verband met de zooeven gegeven mededeeling, dat de respiratie zeer heftig werd. Hadden wij de lijn willen laten teekenen, dan had dit te veel ruimte ingenomen.

werd ingespoten, was de uitwerking juist dezelfde. Daarna kwamen wij tot hoeveelheden van 4, 6 of een enkele maal 8 m.G., en kregen de typische veranderingen in den bloedsdruk, waarvan uitvoerig sprake zal zijn.

Eerst willen wij evenwel nagaan hoe zeer kleine giften van b.v. 1 m.G. werken. Daartoe gewagen wij van een proef, genomen op 24 Aug. l.l., een zeer warmen dag; wij vermelden deze bijzonderheid, omdat zij o. i. de verklaring geeft van sommige ervaringen bij de proef opgedaan. Het betrof een krachtig mannelijk konijn van 2177 Gr.; op de gewone wijze werd het dier op de plank gebonden, en al aanstonds viel de zeer groote ademhalings-frequentie op. Deze bleef bestaan, nadat de canule en de spuit op de bekende plaatsen aangebracht waren, en het dier overigens zeer rustig en stil lag. Als normale curve in dit geval, stellen wij fig. N°. 16 voor. De polsfrequentie bedraagt 159 in de halve minuut, de gemiddelde bloedsdruk 114 m.M. In de lijn is weinig van ademhalingsinvloed te bespeuren; geen wonder evenwel, als wij letten op de lijn er onder, die de respiratie-frequentie aangeeft, welke tot op 99 in de halve minuut geklommen is. De groote warmte stellen wij voor dit feit verantwoordelijk. Gedurende langen tijd lieten wij alles rustig zijn gang gaan; de polsfrequentie wisselde tusschen 150, 159 en 144; de gemiddelde druk daalde een weinig. Kort voor de eerste inspuiting van 1 m.G. carpaïne was de curve

als fig. 17 leert, en werd door de injectie weinig veranderd; na 4 minuten was zij als de bovenste lijn van fig. 17 [1]), waaruit blijkt, dat de frequentie nu 139 is, de gemiddelde druk 106, en de ademhaling ontelbaar. De graphische beeltenis van elke hartscontractie is niet veranderd. Een tweede inspuiting van 1 m.G. bracht ook geen wijziging. Na ongeveer een half uur werd een lijn opgeschreven, waaruit af te leiden is, dat de polsfrequentie 143, de gemiddelde bloedsdruk 99 m.M., en de ademhalings-frequentie 68 per halve minuut is. Anderhalf milligram gif deed de drukking daarop ongeveer 2.5 m.M. dalen, en een dosis van $2^1/_2$ m.G. kon het dier niet meer verdragen; een mors subita volgde.

Waarom deze proef vermeld, vraagt de lezer wellicht, en het antwoord mogen wij niet schuldig blijven. Wij hadden een dier voor ons, dat blijkbaar minder weerstand bieden kon dan onder gewone omstandigheden, en toch was de invloed van het verlammende middel in een dosis van 1 m.G. bijna niet te bespeuren: het gaf tenminste geen wijziging, die wij niet reeds gezien hadden, terwijl de proefinrichting onveranderd was gebleven. Uit dit oogpunt beschouwd heeft de proef dus juist veel waarde, te meer, daar deze uitkomst in tal van andere proeven ook geconstateerd is kunnen worden.

1) Ook alweder om ruimte te winnen, is de bij deze bovenste lijn behoorende tijd- en nullijn, alsook de respiratielijn niet aangegeven.

Zeer duidelijk is de werkeloosheid van kleine giften ons o. a. gebleken bij een proef, waarvan de resultaten gedeeltelijk in fig. 18 zijn neergelegd. Daar vindt men de bloedsdruk-curve, even voordat het gif ingespoten wordt; fraai is elke verheffing, beantwoordend aan een hartcontractie te zien, de ademhalingsphase is zeer duidelijk te onderscheiden; in getallen gebracht, bedraagt op dat oogenblik de polsfrequentie 144 in de halve minuut; de gemiddelde bloedsdruk is 120 m.M. kwik, en de ademhaling geschiedt 21 maal.

Hoe binnen de grenzen van het normale de krommen veranderen, hebben wij nu gelegenheid al zeer duidelijk te kunnen aantoonen; in fig. 10 gaven wij, als normaaltype de drukkingsgolf van hetzelfde konijn, dat ons ook thans bezig houdt; betrekkelijk korte tijd (ongeveer 3 minuten) ligt tusschen de twee waarnemingen, niets was gewijzigd, en toch is er verschil vooral in dien zin, dat de drukverschillen, afhankelijk van de ademhalingsphase in fig. 10 grooter zijn, dan in fig. 18; polsfrequentie en druk zijn dezelfde gebleven.

Figuur 19 toont ons de curve, zooals zij geworden is korten tijd na de inspuiting van $1^1/_2$ m.G. carpaïne; niets is veranderd, wat verhouding van polssnelheid en gemiddelden bloedsdruk aangaat; alleen is misschien in het laatste geval het verschil, dat onder invloed van de respiratie ontstaat, nog wat kleiner.

Met te meer recht behoeven wij dit verschil niet op rekening van het gif te stellen, omdat wij zooeven deden uitkomen, dat zulke verschillen volkomen binnen de normale grenzen liggen. Alle proeven, evenmin als alles wat er uit te leeren valt, behoeft in een kort bestek vermeld te worden; daarom mogen deze beide voorbeelden, uit vele andere gekozen, voldoende zijn om aan te toonen, dat kleine giften van carpaïne, waaronder wij doses van 1—1½ m.G. rekenen, op de hartswerking slechts zeer weinig influenceeren.

Wij gebruiken voorzichtigheidshalve deze wijze van uitdrukken, omdat in sommige gevallen een geringe daling van den bloedsdruk wel niet te miskennen viel. Waarschijnlijk was dan de dosis reeds iets te groot om geheel werkeloos te zijn. Verklaren wij echter nog, dat nooit door ons, hoe klein de gift ook was, stijging van den bloedsdruk gezien werd, dan willen wij nu overgaan tot het beschrijven van die proeven, waar middel-groote doses gebruikt werden. Wij hebben ons onthouden van het zoeken naar de juiste cijfers, in verband met het gewicht der dieren, die òf werkeloos, òf krachtig werkend, òf lethaal waren. Zulke getallen hebben o. i. altijd slechts zeer betrekkelijke waarde, en kunnen vooral hier, zooals later blijken zal, als wij een korte algemeene schets over de werking van carpaïne geven, ontbreken.

Het geluk diende ons den 23sten Juli van dit jaar;

wij wilden nog eens controleeren, hoe de werking van 6 m.G. in eens toegediend uitvallen zou, in hoofdzaak was het ons bekend, hoe de polsgolven dan veranderden, en wij hadden ook voor dien wel typische voorbeelden kunnen aanhalen uit onze reeks van curven, maar zooals gezegd, het geluk bezorgde ons op dien dag een curve, die fraaier was dan een der vorige, en die alle belangrijke punten hoogst voldoende graphisch weergeeft. Met de beschrijving van die proef kunnen wij dan ook volstaan, wat betreft de werking van middel-groote giften.

Als proefdier diende een groot mannelijk konijn van 2190 Gr., het werd op de gewone wijze behandeld, en de injectiespuit was gevuld met een oplossing van acetas carpaïni van zulk een sterkte, dat elke c.M³ vocht 2 m.G. carpaïne bevatte.

In een minuut verrichtte het hart 240 contracties, en haalde het dier zeer rustig 59 maal adem. De gemiddelde bloedsdruk bedroeg 110 m.M. kwik. De phasen der ademhaling zijn goed uitgedrukt in de curve; de enkele harts-contracties zijn distinct graphisch voorgesteld. Men oordeele overigens zelf, en raadplege figuur 20. Nadat wij eenigen tijd de proef op die wijze voortgezet hadden, en de curve niet noemenswaard veranderde, werd langzaam 3 c.M³: dat is 6 m.G. carpaïne ingespoten. Duidelijk geeft fig. 21 de werking weer. Eenige contracties, eenigzins afwijkend in vorm en frequentie, volgen nog, en

daarna daalt de bloedsdruk sterk, om een kort oogenblik zoo laag te blijven. Dan stijgt de lijn, en volgen een reeks van harts-samentrekkingen, die hoewel regelmatig elkaar opvolgend zeer van de normale afwijken.

De frequentie van den hartslag is tot 147 in de minuut gedaald, en de gemiddelde bloedsdruk is afgenomen; hij bedraagt slechts 64 m.M.; de ademhalings-snelheid is een weinig vermeerderd; zij is nu 64 in de minuut, een verandering van geringe beteekenis. Verder treft in deze kromme, dat de invloed van de respiratie op den bloedsdruk niet meer uitgedrukt is, en dat de verschillen in bloedsdruk tusschen diastole en systole grooter geworden zijn. De hoogte van de polsgolven is tot 3 à 5 m.M. geklommen.

Vooral dit laatste feit is nog duidelijker uitgesproken in de lijn, (fig. 22) [1]) die drie minuten later opgeschreven kon worden, en vrij plotseling uit de nu beschrevene is ontstaan; de voetpunten liggen ± 11 m.M. lager dan de dadelijk er op volgende toppen, en overigens geven de volgende getallen een overzicht over de hartswerking, zooals zij zich thans in de proefinrichting uitspreekt. De polsfrequentie is 97; de ademhaling 72 in de minuut, en de gemiddelde bloedsdruk 76—78 m.M.

Zooals wij reeds in het begin der beschrijving van deze proef opmerkten, ligt in de thans beschreven ver-

1) De ademhalingslijn loopt door de druklijn, ten gevolge van het dalen van den bloedsdruk.

anderingen de hoofdwerking van carpaïne in middel-groote dosis opgesloten; vermindering van polsfrequentie, daling van bloedsdruk.

Belangrijk is het, na deze zeer sprekende verschijnselen gememoreerd te hebben, na te gaan, hoe de hartswerking zich verder gedraagt. Ook nu geven wij een meening ten beste, die door vele voorbeelden gestaafd zou kunnen worden, namelijk deze: na de phase van polsverlangzaming en van bloedsdrukdaling, stijgt de laatste eerst, en sluit zich daarbij aan een streven van het hart om ook weer het normale aantal contracties tot stand te brengen.

Geven wij ook daarvan weder graphische voorstellingen, dan moet gewezen worden op de figuren 23, 24 en 25 [1]), die telkens de werking demonstreeren met intervallen van 3 à 4 minuten. De hartsactie is blijkbaar onregelmatig, maar vertoont, vooral in fig. 24, de duidelijke neiging om terug te keeren tot het normale type. Het noemen van cijfers, wat de polsfrequentie betreft, heeft in deze gevallen geen beteekenis; wel interesseert ons meer, dat de bloedsdruk in het eerste geval reeds 84 m.M. bedroeg, en in het tweede tot 94 m.M. gestegen is.

Ongeveer een halfuur na de injectie, heeft het hart zich

1) Deze curven zijn van dezelfde proef afkomstig.

in zooverre hersteld, dat de bloedsdrukking ± 104 m.M. bedraagt, de pulsaties weer regelmatig plaats hebben, en de ademhalings-phasen in de druklijn weer uitgedrukt zijn. Vergelijk hiertoe fig. 25.

Bij hetzelfde dier werd nog eenmaal een dosis van 5 m.G. carpaïne ingespoten; hoewel niet zoo typisch, als in de beschreven proef, treden dezelfde veranderingen in de hartswerking ook nu weer op, en na langeren tijd steeg ook thans weer de bloedsdruk, en kregen wij een graphisch beeld, dat op zeer goede werking van het hart wees. Ten slotte werden nog een paar maal kleinere doses ingespoten, en succombeerde het dier langzaam, terwijl wij tot op het laatste oogenblik èn ademhaling, èn bloedsdruklijn konden registreeren. De lijn toonde voortdurende daling van druk en zeer spaarzame contracties; de ademhaling werd onregelmatig, en soms zeer heftig.

Toen het kwik geen beweging meer toonde, en de ademhaling opgehouden had, werd snel de thorax geopend, en het hart in situ geobserveerd; het was sterk uitgezet, voelde slap aan, en vertoonde geen spoor van beweging. Ook krachtige inductieslagen waren niet in staat bij directe aanwending op de spier zelve, samentrekking op te wekken. Dat zij krachtig genoeg waren bleek wel uit het feit, dat spieren in den omtrek bij de minste aanraking met de electroden zich zeer sterk contraheerden. Dit dier was langzaam vergiftigd, en wij stellen er daarom

prijs op te vermelden, dat door ons ook eenmaal het hart in situ electrisch onderzocht werd, nadat door één groote gift carpaïne een mors subita ingetreden was. Ook toen was het niet mogelijk een enkele contractie door faradischen prikkel op te wekken.

Dezelfde uitwerking als van één groote gift, vonden wij bij toediening van vele kleinere giften, die met tusschenruimte van 1, 2 of 3 minuten waren ingespoten. Het effect van de laatste injectie was dan, alsof in eens een groote (evenwel kleiner dan de som der eersten) gift was geappliceerd. Als bevestiging van dit feit gewagen wij van de volgende proef. Een konijn van 2100 Gr. wordt op de gewone wijze behandeld, de spuit is gevuld met een oplossing van carpaïne, zoodat op elken c.M^3 1 m.G. alkaloide komt.

Eerst wordt $1^1/_2$ m.G. ingespoten; na 3 minuten $2^1/_2$ m.G., na één minuut 3 m.G., 3 minuten later weer 3 m.G., en per slot, na één minuut nog eens 3 m.G. De verandering door de kleine doses teweeggebracht was betrekkelijk gering, wat aangaat de polsfrequentie; in het begin der proef konden 298 polsen in de minuut geteld worden, en kort voor de laatste injectie van 3 m.G. 292. De bloedsdruk was in dien tijd afgenomen van 124 m.M. kwik tot 105 m.M.; de hoogte van elke polsgolf was kleiner geworden.

Voor ons is nu echter van meer gewicht, hoe de lijn

werd na de laatste injectie, en daartoe verzoeken wij den lezer fig. 26 te bezien. De teekening zelf spreekt te duidelijk, dan dat wij een beschrijving zouden behoeven te geven, die in het wezen der zaak geheel overeen zou komen met de beschrijving van het vorige experiment.

Na een kwartier was dit konijn weer geheel hersteld, de hartsactie gaf zich aan ons ten minste te kennen op dezelfde wijze, als in het begin der proef; ook was de bloedsdruk weer tot den normalen gestegen.

Resumeeren wij, dan leeren de tot nog toe beschreven experimenten, dat 1°. kleine giften carpaïne van 1 à $1^1/_2$ m.G. werkeloos zijn, maar dat 2°. zoodra grootere hoeveelheden in het hart komen, hetzij in eens, hetzij met tusschenpoozen, de polsfrequentie afneemt, en de bloedsdruk daalt, en wel sterk, en zeer snel na de inspuiting in een der venae jugulares; de kracht van elke hartscontractie is ook verminderd, getuige de kleinere verheffing bij elke systole. In het algemeen dus treden verschijnselen van verlamming op.

Zeer trof ons de vermindering van het aantal polsen in de minuut, en de gedachte, dat wellicht de remzenuw van het hart daarbij in spel kon zijn, drong zich aan ons op. Algemeen wordt door physiologen, en door pharmacologen aangenomen, dat atropine in staat is, zoowel bij koud- als bij warmbloedige dieren, de einden van den nervus vagus in het hart te verlammen. Het lag dus voor de hand om de proefdieren in het

verder verloop van het onderzoek, zooveel atropine toe te dienen, dat aangenomen kon worden, dat bij hen de einden van den vagus verlamd waren. Werd in die gevallen ook nog polsverlangzaming gezien, als het hart onder invloed van carpaïne kwam, dan was met zekerheid te besluiten, dat de polsverlangzaming geen gevolg kon zijn van prikkeling van de vaguseinden, want een verlamde zenuw kan niet met succes geprikkeld worden. Bleek omgekeerd, dat geatropiniseerde konijnen niet met polsverlangzaming op injectie van carpaïne reageeren, dan was door dit feit aangetoond, dat ons alkaloïde onder meer de vaguseinden in het hart prikkelt; dat het in zeker opzicht dezelfde werking uitoefent, als muscarine op het hart van koudbloedige dieren.

De volgende serie van proeven zal dus genomen worden op konijnen, die onder invloed van atropine verkeeren. Vooraf zij opgemerkt, dat de ondervinding leert, dat konijnen tegenover atropine zeer resistent zijn; er zijn waarnemingen bekend, dat deze dieren met belladonna bladeren gevoed werden, en niettegenstaande dit welig tierden. Zelfs was hun geheele organisme zoo van het gif doortrokken, dat menschen, die het vleesch van dergelijke dieren aten, verschijnselen van atropine-vergiftiging gingen vertoonen.

Echter wij kunnen practisch op een gegeven oogenblik uitmaken, of het hart onder invloed van atro-

pine verkeert, en dus te weten komen, of de hoeveelheid gif groot genoeg was, om de gewenschte uitwerking te hebben. Wat speciaal onze proefdieren betrof, zoo besloten wij uit het feit, dat de pols veel frequenter werd, dat atropine voldoende ingewerkt had; die vermeerdering kan echter bij konijnen niet zeer groot zijn, omdat de vago-tonus bij deze dieren gering is. Van dit feit konden wij ons meermalen overtuigen, wanneer de, op de bekende wijze verkregen krommen, onderling vergeleken werden, terwijl eerst de N.N. vagi intact gelaten waren, en later er één, of ook beide doorgeknipt waren.

Allereerst werd een proef genomen om de werking van atropine op het konijnenhart te leeren kennen door eigen aanschouwing. Van die proef willen wij vooraf melding maken. De spuit was gevuld met een oplossing van sulfas atropini; 10 m.G. waren bevat in 1 c.M³. Een gedeelte van de normaal-curve van het proefkonijn is afgebeeld in fig. 27; daaruit blijkt, dat de polsfrequentie 112 in de halve minuut bedraagt, en de gemiddelde bloedsdruk 143 m.M. is. De groote golvingen duiden de ademhalingsphasen aan; afzonderlijk werd in deze proef geen kromme van de respiratie genomen. De enkele polsverheffingen zijn goed uitgedrukt. Daarop werd 10 m.G. atropine in de vena jugularis gespoten, en snel is verandering in dien zin te bemerken, dat de polsfrequentie toeneemt, en de druk daalt. In het verloop van het volgende kwartier

werd nog 2 maal een zelfde gift toegediend, en werd de uitwerking in bovengenoemde richting nog meer uitgesproken. Tot verduidelijking van ons beweren wijzen wij op fig. 28, ongeveer 17 minuten na het eerste voorbeeld verkregen. De polsfrequentie is geklommen tot 156 in de $^1/_2$ minuut, en de bloedsdruk aanmerkelijk gedaald tot 115 m.M.

Kort na de laatste injectie geraakte de canule verstopt, een nieuwe werd ingebracht, en de proef kon voortgang hebben. Het bleek toen, dat de bloedsdruk hooger was dan op het einde van het eerste gedeelte van het experiment; wellicht is het opheffen van de verstopping, die toch meestal langzamerhand optreedt, daarvan de oorzaak. Die quaestie laten wij echter in het midden, en constateeren, dat de druk nu 122 m.M. bedroeg, en de polsfrequentie nog meer, namelijk tot 161 in de halve minuut gestegen was. Zes minuten bleef de toestand zoo bestaan; wij spoten toen carpaïne in tot een hoeveelheid van 4 m.G. Bij het verwisselen van de canule was tegelijkertijd de spuit met andere vloeistof gevuld. Dadelijk na het inbrengen van het alcaloïde, geeft het zich op de ons bekende wijze te kennen; ook nu weer kunnen wij niet beter doen dan op fig. 29 attent te maken, die in hoofdzaak hetzelfde te zien geeft, als de figuren 21 en 26.

Dit resultaat staat niet op zichzelf; een andere proef was even overtuigend.

Een mannelijk konijn van 1900 Gr. wordt op de gewone wijze behandeld, en ongeveer 5 minuten voor het begin van de manometrische meting 15 m.G. sulfas atropini subcutaan ingespoten. De spuit, die in de jugularis gebonden is, bevat in elken c.M³ ongeveer $^1/_2$ m.G. carpaïne.

Als normale kregen wij een curve, waarvan een gedeelte in fig. 30 is opgeteekend. De polsfrequentie bedraagt 141 in de halve minuut, de gemiddelde bloedsdruk is 130 m.M.; de frequentie is grooter dan wij gewoonlijk vonden; wij meenen dus, dat ook hier de atropine reeds hare werking ten toon spreidt. Kleine giften van $1^1/_2$ m.G. carpaïne brachten weinig verandering, echter typisch is het aspect van de lijn, eenigen tijd na de inspuiting van 3 m.G.; eerst snelle daling van den bloedsdruk. en eenige hartscontracties, die elkaâr in een onregelmatig tempo opvolgen; dan regelmatige hartswerking, die graphisch in fig. 31 is weergegeven, en die den lezer niet onbekend zal voorkomen.

Eenige minuten later is de typische carpaïne-werking weer zoo goed als verdwenen, en kunnen wij de frequentie niet meer tellen, de enkele polsverheffingen zijn zeer klein en loopen in elkaar, totdat blijkt dat de canule verstopt is. Een nieuwe wordt ingebracht, en de spuit gevuld met een mengsel van carpaïne en atropine in zulk een verhouding, dat ongeveer op elken c.M³ $^1/_2$ m.G. carpaïne komt, en 4 m.G. sulfas atropini. Ook met dit

mengsel gelukt het op een gegeven oogenblik de uitgesproken carpaïne-werking op te wekken; met dit verschil echter, dat wel dadelijk na de injectie bloedsdruksdaling plaats heeft, maar eerst na verloop van ± 30 secunden de polsverlangzaming duidelijk te bemerken is; wij schrijven dit verschijnsel toe aan de groote verdunning van de carpaïne-oplossing, die toegediend werd; 3 m.G. wilden wij inspuiten en moesten daartoe 6 c.M³ vocht in de vena injicieeren, wat natuurlijk eenigen tijd vereischte. In hoofdzaak geeft echter ook deze proef de positieve carpaïne-werking te aanschouwen.

Op goede gronden meen ik uit deze, en nog andere experimenten te mogen besluiten, dat de vermindering van de polsfrequentie, die na vergiftiging met carpaïne optreedt, niet ontstaat door een prikkeling van den nervus vagus, of zijne laatste vertakkingen in het hart.

Om speciaal nog aan te toonen, dat de zenuwstam, of het vagus-centrum evenmin door het gif geprikkeld worden, richtte ik de proeven nog op een andere wijze in. De resultaten op die wijze opgedaan, versterken voor een gedeelte de uitkomsten met geatropiniseerde dieren verkregen; veel meer geven zij niet.

Er werd uitgegegaan van de veronderstelling, dat indien òf zenuw, òf zenuw-centrum door carpaïne geïnfluenceerd werd, de werking zou moeten uitblijven bij vagus doorsnijding. In de eerste plaats nam ik om deze quaestie

uit te maken proeven, waarbij één der N. N. vagi doorgeknipt werd. Voorzichtig werd de zenuw, die vlak naast de arteria carotis verloopt, over een kleine uitgestrektheid geprepareerd, en een dun zijden draadje er onder gebracht. Vervolgens werd het proefdier op de reeds zoovele malen genoemde manier aan den manometer verbonden, en dan de druk in de carotis een tijd lang geregistreerd. Daarop werd de zenuw doorgeknipt, en weer gedurende eenige minuten nagegaan hoe het hart werkte. Per slot spoot ik het gif in.

Ter illustratie wijs ik op de volgende proef, waarvan de figuren 32 en 33 afkomstig zijn.

Een krachtige voedster van 2630 Gr. werd voor het experiment gebruikt; de normale curve geeft fig. 32; de polsfrequentie bedraagt 136 in de halve minuut, de ademhaling is zeer snel, de gemiddelde druk is 116 m.M. Zoo blijft de toestand gedurende 6 minuten, dan wordt de rechter N. vagus doorgeknipt: de bloedsdruklijn wordt voor een oogenblik onregelmatig, om echter spoedig weer normaal te zijn; evenzoo is het met de ademhaling, (zie fig. 32). Na weer 6 minuten wordt carpaïne ingespoten in een hoeveelheid van 5 m.G.: het resultaat is niet twijfelachtig: zeer sterke bloedsdrukdaling, en vermindering van het aantal hartscontracties. Ons schijnt, dat bij vagus doorsnijding de rythmus na carpaïne-injectie onregelmatiger is, dan wanneer de zenuw intact blijft. Wij willen

echter aan dit feit niet te veel waarde hechten, omdat wij, ook bij onaangeroerde zenuw, niet altijd zulke fraaie en regelmatige veranderingen kregen, als men uit de gegeven voorbeelden zou vermoeden. Om de zaak echter te vereenvoudigen, en de voorbeelden zooveel mogelijk te doen spreken, zijn juist zulke typen voor de teekeningen uitgekozen. De lijnen zelf geven duidelijk genoeg aan wat er gebeurd is; de vagus doorsnijding heeft weinig invloed gehad, zoowel wat betreft de verandering van de normale curve, als de verandering, die inspuiting van carpaïne teweeg bracht. Deze laatste is ons genoeg bekend, en de nadere beschrijving der lijn laten wij daarom achterwege. Nadat wij ook bij herhaling van deze proefinrichting hetzelfde resultaat gezien hadden, hebben wij ook willen nagaan, wat gebeurde als beide N. N. vagi doorgeknipt werden.

Kort na de doorsnijding van den 2^{den} vagus is de ademhaling onregelmatig, maar spoedig wordt zij weer rythmisch. De frequentie is dan verminderd, en het type van respireeren is gewijzigd. Beide feiten zijn in onze figuren uitgedrukt. Bovendien is de bloedsdruk gestegen.

Ter nadere opheldering beschrijven wij de volgende proef, die een mannelijk, zwartgevlekt konijn betreft van 1710 Gr. Inrichting der proef de bekende. Als normale curve kregen wij eene, waarvan de afbeelding in het begin van fig. 34 gegeven is; de polsfrequentie be-

draagt ± 103 in de halve minuut en de gemiddelde bloedsdruk is 104 m.M.; de ademhaling geschiedt 70 maal in 30 secunden. Op het aangegeven punt wordt 4 m.G. carpaïne geïnjicieerd, en de lijn vertoont de eigenaardige veranderingen. Na een tiental minuten is het konijn weer hersteld van den nadeeligen invloed van het gif; echter raakt de canule verstopt.

Een nieuwe werd ingebracht, en tevens werden beide N. N. vagi geprepareerd. Dan wordt de proef voortgezet, en eerst de eene vagus, en daarna de tweede doorgeknipt. Zooals reeds gezegd is, wijzigt zich tengevolge daarvan het ademhalingstype, en stijgt de bloedsdruk. Deze zaken, hoe belangrijk ook, willen wij hier niet nader bespreken; ons is het slechts te doen om te weten, hoe carpaïne onder deze omstandigheden op het hart zal werken. En dat die werking in hoofdzaak dezelfde is als in het eerste gedeelte van dit experiment, bewijst de teekening in fig. 35 weergegeven.

Het eerste gedeelte geeft alweer een voorstelling van de hartswerking, en van de ademhaling eenigen tijd nadat de zenuwen doorgeknipt zijn, en het konijn weer rustig en kalm is. De polsfrequentie is gestegen tot 150 per halve minuut, en de bloedsdrukking bedraagt 114 m.M. Dit getal bedroeg in het begin van dit gedeelte van de proef 100 m.M. Daar de beide teekeningen onder elkaâr staan, geeft een oppervlakkige beschouwing van beide vol-

doende aan, dat de ademhalings-frequentie nu verminderd is.

Op het aangegeven punt is ook thans 4 m.G. carpaïne ingespoten, en als gewoonlijk openbaart zich bijna oogenblikkelijk de werking, die (zooals de vergelijking van fig. 34 en 35 leert) in hoofdzaken dezelfde is, als toen de N. N. vagi nog ongedeerd waren. Het eenige verschil is, dat bij de laatste proef de ademhaling zeer onstuimig werd, en dit eerst niet het geval was. Zonder een volledige verklaring van dit feit te willen geven, meenen wij, dat de oorzaak ervan in de verandering van de ademhaling in haar geheel te zoeken is. Bovendien stierf het konijn eenige minuten na de injectie; dit feit bevreemdde ons niet, want ook bij intacte zenuwen zagen wij meermalen dat een dosis, die eenmaal juist te boven gekomen kon worden, bij een tweede toediening, na eenig tijdsverloop, doodelijk werkte.

Uit het voorgaande volgt, dat carpaïne op de hartswerking, zooals wij die leerden kennen, niet influenceert door middel van den vagus.

Zeer zeker zouden nu nog verdere proeven genomen moeten worden, om b. v. te weten te komen, hoe de N. sympathicus zich onder invloed van carpaïne gedraagt; evenwel (in het laatste deel van dit hoofdstuk zal nader op die quaestie teruggekomen worden) die proeven zouden ons te veel buiten ons eenmaal gesteld doel brengen, en daarom laten wij ze hier achterwege.

Hetzelfde geldt, maar in veel mindere mate, voor de nadere bestudeering van den invloed van carpaïne op de ademhaling. Wel hebben wij er steeds acht op geslagen, en ook een enkele maal in dit werkje er speciaal op gewezen, maar toch deze functie werd nimmer op den voorgrond gesteld. Naar het ons voorkomt behoefde dit o. a. ook daarom niet, omdat wij tot de overtuiging kwamen, dat zij weinig veranderd wordt.

Enkele malen bleef de ademhaling volkomen rustig en regelmatig, en een andere keer werd zij in de hoogste mate irregulair en stormachtig. Was dit echter het geval, dan ging het verschijnsel gepaard met zeer sterke bloedsdrukdaling en wij gelooven, dat deze alleen voldoende de zaak kan verklaren. Daarbij zal anaemie van het ademhalingscentrum optreden, die de krampachtige ademhalingsbewegingen opwekt.

Getrouw aan ons kort resumé in de inleiding gegeven, volgt nu een vermelding van experimenten op honden genomen. Tijdsgebrek noodzaakte ons, slechts eenige proeven bij die dieren te nemen. Maar zeer ten voordeele van den indruk, dien wij reeds verkregen hadden, viel het resultaat van die weinige experimenten uit.

Ook bij honden werd een canule in de arteria carotis gebonden, en de spuit in de vena jugularis gebracht. Uit den aard der zaak voldeed echter de betrekkelijk kleine beroette cylinder hier minder goed; de lijnen, die bij honden

ontstaan, nemen veel meer ruimte in beslag, en daardoor moet telkens een nieuwe trommel gereed staan. Bij die proeven gevoelden wij het gemis van een toestel, om de curven op papier sans fin te fixeeren, het meest. Toch waren zooals reeds opgemerkt werd, de resultaten duidelijk genoeg om tot de overtuiging te komen, dat carpaïne ook bij honden in kleine giften zoo goed als werkeloos is; in grootere giften daarentegen sterke daling van den bloedsdruk teweegbrengt, en de polsfrequentie zeer doet verminderen, juist zooals wij het bij konijnen den lezer met woord en beeld duidelijk maakten.

Eenmaal spoten wij een lethale dosis in, en zagen toen ook hetzelfde, dat ons getroffen had, als konijnen de mortale dosis ingespoten werd.

Wij willen nu een poging wagen om uit de experimenten een hypothese op te bouwen, die de werking van carpaïne verklaart.

Voorop stellen wij nog eenmaal, dat door ons geen enkele maal, noch bij koudbloedige dieren, noch bij warmbloedige, verschijnselen werden waargenomen, die ook maar een aanduiding bevatten van een toniseerende werking op het hart.

Speciaal deed het effect van carpaïne ons nimmer

denken aan de werking van digitalis, en van de stoffen, die tot de digitalisgroep gebracht worden. Uit de litteratuur kenden wij beschrijvingen van digitaliswerking; om echter ook op dit punt volkomen zekerheid te krijgen, namen wij eenige proeven bij kikkers, en bij konijnen met digitaline (Ducacel). De resultaten, die wij hier niet verder zullen bespreken, bevestigden echter onze eerste opinie volkomen. Digitaline en carpaïne werken op geheel verschillende wijze.

Misschien zal het den lezer bevreemden, dat wij deze quaestie thans zoo op den voorgrond stellen; een verklaring van deze handelwijze zijn wij daarom schuldig, en willen wij in het kort geven.

In Januari van 1892, toen wij ons reeds een goed eind in het onderzoek hadden ingewerkt (s. v. v.) kwam ons het jaarlijksch bericht onder de oogen, dat de bekende firma E. Merck te Darmstadt, telken jare uitgeeft.

Op pag. 30 van dit werkje vonden wij carpaïne vermeld, als Carpaïnum hydrochloricum cryst. In het bijbehoorend artikeltje wordt in de eerste plaats het alkaloïd chemisch beschreven, en dan volgt woordelijk:

Nachdem schon von Greshoff nachgewiesen war, dass das Carpaïn als Herzgift wirke, unternahm Dr. v. Oefele auf meine Veranlassung die therapeutische Prüfung des Präparates, welche ergab dass das Carpaïn, mit Ausnahme der Caffeïngruppe, das einzige Digitalis-ersatzmittel ist,

das subcutan applicirt an Ort und Stelle weder Reizung noch Abscess verursacht. Intern, in der Dosis bis zu 0.025 Gr. pro die verabreicht, besitzt das Mittel keinen Vorzug gegenüber den anderen Digitalisstoffen. Dagegen ist die subcutane Application einer Dosis van 6 m.G. bis zu 1 c.G. täglich oder jeden zweiten Tag empfehlenswerth. Die Wirkung ist stets schon wenige Minuten nach der Injektion nachzuweisen. Bei Insufficienz und stenosis v. aortae liess sich nach Carpaïnbehandlung Verringerung der Zahl der Pulsschläge, erleichterte Respiration und bedeutende Steigerung der Diurese (um das Doppelte) wahrnehmen. Diese Beobachtungen sprechen augenscheinlich zu Gunsten der Behandlung von Herzkrankheiten mittelst subcutaner Carpaïn-injectionen.

Deze uitspraak verwonderde ons ten zeerste, omdat de resultaten, die wij toen reeds gekregen hadden, lijnrecht in tegenspraak waren met hetgeen Dr. van Oefele gevonden had. Echter ons onderzoek was nog niet afgeloopen; wij hadden o. a. het gif nog niet bij warmbloedige dieren onderzocht. Toen evenwel dit onderzoek in denzelfden zin uitviel als het vroegere bij kikkers genomen, meenden wij, dat de zaak gewichtig genoeg was, om te trachten meer omtrent het werk van v. Oefele te weten te komen. Wij richtten ons tot de firma Merck en kregen van haar het tegenwoordig adres van haar onderzoeker. Daarop schreef ik den duitschen collega, en verzocht hem mij mede te

deelen, of en, waar hij meer gepubliceerd had over carpaïne. Zijn antwoord komt in hoofdzaak hierop neer, dat hij na subcutane injecties van carpaïne resultaten kreeg, zooals Merck ze had opgenomen in zijn „Jahresbericht"; bovendien zond hij mij eenige curven, die graphisch de polsfrequentie voor, en na inspuiting van carpaïne weergaven, en ook eene, waarin de hoeveelheid urine van een lijder aan acteriosklerose, een potator, was opgenomen voor, en na applicatie van het hartgif. Vooral deze laatste curve is merkwaardig, omdat zij m. i. ten duidelijkste aantoont, dat carpaïne absoluut geen invloed heeft op de diurese [1]), en ten tweede voor de zooveelste maal de voortreffelijkheid van digitalis bij sommige hartlijders bewijst.

v. Oefele gaf den lijder eenige dagen subcutaan carpaïne, zonder dat verandering der diurese optrad; toen werd intern een infuus van digitalis toegediend, en twee dagen later was de quantiteit der urine zeer toegenomen.

Een herhaling van het experiment, ongeveer een week later gaf hetzelfde resultaat.

Wat de andere curven betreft; deze waren verkregen door een hartlijder snel trappen te laten loopen, en dan na te gaan hoe de polsfrequentie veranderde, al naar-

1) Dr. v. Oefele wijst in zijn brief ook op dit feit. Waarom zond hij mij dan echter juist deze curve, die toch in strijd is met zijn conclusie, in Merck's Jahresbericht neergelegd?

mate carpaïne voor de beweging was ingespoten of niet.

Naar mijne overtuiging zijn zulke experimenten 1° zeer gewaagd, omdat zij de lijders in groot gevaar brengen, en 2° van zoo weinig beteekenis, dat de vermelding er van voldoende is om den lezer te overtuigen, dat de uitspraak van v. Oefele in Merck's Jahresbericht voor mij geen waarde heeft, zoodat ik meen, dat ik er verder geen rekening mede behoef te houden.

Om volkomen zekerheid te hebben, dat geen verschillen in het preparaat (het door mij gebruikte had ik uit Buitenzorg, en v. Oefele zal wel met het product van Merck gewerkt hebben) oorzaak konden zijn van de verschillende resultaten, heb ik van Merck Carpaïnum Hydrochloricum laten komen, en ook daarmede proeven genomen. Zij bevestigden mijne meening.

Te gelijkertijd is in de zaak, zooals zij zich heeft getoond te zijn, een waarschuwing gelegen voor elk medicus om toch niet te vertrouwen op de werkzaamheid van de vele nieuwe geneesmiddelen, die in prijscouranten of in catalogi worden aangeprezen, al gebeurt dat ook onder de vlag van een zoo bekende firma, als die van Merck in Darmstadt.

Volledigheidshalve heb ik gemeend dit staaltje van pharmacologisch onderzoek te moeten mededeelen, en keer thans ter zake terug.

Volgens onze experimenten verzwakt carpaïne de

werking van het hart, kenbaar aan de sterke bloedsdrukdaling, die vooral bij konijnen en bij honden duidelijk in het oog springt. Echter ook kenbaar aan de vermindering van de polsfrequentie; wij zijn ten volle overtuigd, dat wij ons op een uiterst gevaarlijk, en betrekkelijk nog weinig bekend terrein begeven, als wij willen trachten te verklaren, hoe een gif de innervatie van het hart verandert. Die innervatie zelf is nog weinig bekend in hare details, en daarin ligt het gevaar.

Wij hopen echter de klippen te kunnen omzeilen, en willen slechts gebruik maken van feiten, die zoo goed als onomstootelijk vaststaan. Als zoodanig hebben wij opgevat de remmende werking van den nervus vagus, en de werking van atropine op de einden van den vagus in het hart. En die feiten als waar aannemende, leeren onze experimenten, dat de pols-verlangzaming na carpaïnetoediening niet het gevolg kan zijn van vagusprikkeling. Er blijft dus over een werking van het gif op de hartspier, of op het motorisch zenuwapparaat van het hart. In beide gevallen is alweder een prikkeling uitgesloten; want prikkel van de spier, of van het motorisch centrum zou zich te kennen moeten geven door een krachtigere hartsactie. Deze ontbreekt, dus komen wij tot het besluit, dat carpaïne òf de hartspier verlamt, òf het motorisch centrum.

Met zekerheid heb ik niet kunnen uitmaken, of het een,

of het ander aansprakelijk voor het effect van het gif gesteld moet worden; misschien werkt het zelfs wel op beide te gelijkertijd. Toch bestaat er m. i. wel grond om een werking op de spier aan te nemen. In de eerste plaats vinden wij steun voor die meening in het onderzoek van het kikkerhart; reeds werd vermeld, dat de spier absoluut niet meer reageert op mechanische of electrische prikkels, als het hart door een groote dosis van carpaïne tot stilstand gebracht is; en te meer spreekt dit feit, omdat vooral gedeelten uit de hartpunt zulk een langen tijd, al zijn zij niet meer in verband met het dier of sterker nog, al zijn zij uit het hart geknipt [1]), op electrische prikkels blijven reageeren.

Ook het uitblijven van eenige contractie bij electrische prikkeling van het vergiftigde konijnenhart [2]) zou in dit kader passen; wij weten echter niet, of wij wellicht bij prikkeling van het hart in situ remmende centra treffen, en hechten daarom aan dat experiment niet zooveel waarde.

In de tweede plaats zagen wij, ook alweder bij kikkers, dat de hartsactie steeds zeer regelmatig bleef ook na toediening van middel-groote doses carpaïne. Wel weten wij dat dit feit niets absoluut bewijst: maar toch geeft

---

1) Naar Engelmann's voorbeeld hebben wij eenige malen de spier electrisch onderzocht, en kwamen wij tot hetzelfde resultaat.

2) Zie pag. 104.

het te denken; mocht het motorisch zenuwapparaat verlamd worden, dan zou eerder een onregelmatige hartsactie verwacht worden, dan wanneer men een verlamming van de spier aanneemt.

Blijven de zenuwcentra daarbij intact, dan zal rythmisch een prikkel de spier treffen; deze heeft echter geleden (wij gebruiken met voordacht een zoo algemeene uitdrukking) en zal niet met zulk een krachtige contractie, als onder normale omstandigheden kunnen antwoorden. Wil men speciaal meer zijn aandacht op het kleinere aantal contracties vestigen, dan kan men zich voorstellen, dat een summatie van prikkels noodig is, om een enkele contractie op te wekken.

Veel meer beteekenis echter heeft de proef, waarbij het kikkerhart met 1 : 175.000 carpaïne vergiftigd werd. Daar veranderde onder de toediening de frequentie van den hartslag slechts weinig, maar daalden debiet en gemiddelde bloedsdruk aanzienlijk. Zeer zeker wordt die proef volkomen verklaard, als men aanneemt, dat de hartspier verlamd wordt; want de rythmus en frequentie blijft bijna dezelfde, en als de kracht van elke contractie kleiner is, zal er lager druk in het buizenstelsel gaan heerschen, en zal minder bloed door het hart verwerkt worden; redeneeren wij op dien grondslag voort dan volgt er ook uit, dat noodzakelijk het hart in diastole moet gaan stilstaan. Dat dit gebeurt hebben wij reeds

vermeld, toen wij de proef[1]) beschreven, waar een groote dosis werd aangewend. Bij kleinere dosis zagen wij hetzelfde, maar na veel langeren tijd.

Wij herhalen dus: de verklaring voldoet bij de resultaten verkregen bij koudbloedige dieren. En wij rekenen ons gelukkig, dat van deze opvatting uitgaande, ook de proeven bij konijnen genomen hunne verklaring kunnen vinden, hoewel daar waarschijnlijk nog een ander moment bij in het spel is. Een moment echter, dat, zoo het werkelijk bestaat, onze opvatting nog meer rechtvaardigen zou.

Zeer opvallend is de zeer sterke en snelle bloedsdrukdaling, na de inspuiting van middel-groote dosis carpaïne, en vooral in verband met het bekende feit, dat de bloedsdrukking onveranderd blijven kan, al neemt ook het aantal hartscontracties belangrijk af, ligt het vermoeden voor de hand, dat naast hartspierverlamming, ook de vaatwandspieren verlamd worden. Was dit zoo, dan zou dus een analoge werking van carpaïne op de vaatspier aanwezig zijn, een werking dus op organen, die als onwillekeurige spieren, voor een gedeelte analoog zijn aan de hartspier. Zeer zeker ligt op den weg van het onderzoek van carpaïne derhalve ook een onderzoek van hare werking op de vaatspieren; echter (wij herinneren aan onze inleiding)

1) Zie de proef op pag. 85 en fig. 9.

in dit werkje wilden wij alleen de werking nagaan op het hart, en meenen daarom met het voorgaande te kunnen volstaan. Reeds hebben wij een aanvang gemaakt met experimenten, om ook over deze laatste quaestie opheldering te krijgen. Zij vorderen echter een geheel nieuwe wijze van experimenteeren, die waarschijnlijk veel tijd kosten zal. Als slot verklaren wij daarom nogmaals, dat carpaïne hoogstwaarschijnlijk een hartspier-gif is, en voegen er bij, dat wij ter gelegener tijd een aanvulling hopen te kunnen geven op deze poging tot een pharmacologisch onderzoek, waarin voornamelijk de werking van carpaïne op de vaatspieren behandeld zal worden.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Carpaïne werkt in kleine, zoowel als in groote dosis, verlammend op het hart.

II.

Hoogstwaarschijnlijk heeft die werking, buiten de zenuwen om, op de hartspier plaats.

III.

Men onderscheide slechts twee vormen van typhus ; de eigenlijke typhus of typhus exanthematicus, die contagieus is, en de febris typhoïdea, die niet van mensch op mensch overgaat.

IV.

Behandeling van croupeuse pneumonie met groote giften digitalis is ongeoorloofd.

V.

Ignipunctuur kan bij neuralgieën, die aan velerlei behandeling weerstand geboden hebben, genezing brengen.

VI.

De darmbeensplaat heeft physiologisch dezelfde beteekenis als het schouderblad.

VII.

Bij supra-vaginaal amputatie van den uterus, curetteere men vooraf uterusholte en cervicaal-kanaal.

VIII.

Bij hersenoperaties gebruike men, zoo noodig, watten proppen in gesteriliseerde physiologische keukenzout-oplossing gedrenkt.

IX.

Massage van de maagstreek bij sommige gevallen van dilatatio ventriculi is aan te bevelen.

X.

Zoodra de diagnose van invaginatie van een darmgedeelte vaststaat, of niet met zekerheid uit te sluiten is, verrichte men laparotomie, en verspille geen tijd met hooge clysmata enz.

XI.

Het ware wenschelijk, dat om tot doctor in de geneeskunde gepromoveerd te worden, het schrijven van een proefschrift facultatief gesteld werd, en het verdedigen van stellingen alleen voldoende was.

XII.

Artsenscholen met beperkt leerprogramma, naast de gelegenheid tot opleiding van medicinae doctores aan de universiteiten, zouden in een behoefte voorzien.

XIII.

Het toedienen van geneesmiddelen in gecomprimeerden vorm is zeer aan te bevelen.

XIV.

De quarantaine-maatregelen tegen de cholera, zooals zij op het oogenblik aan de Nederlandsche grenzen genomen worden, kunnen niet aan het beoogde doel beantwoorden.

XV.

Traumatische neurose is geen ziekte sui generis, maar slechts een vorm, waaronder hysterie zich te kennen geeft.

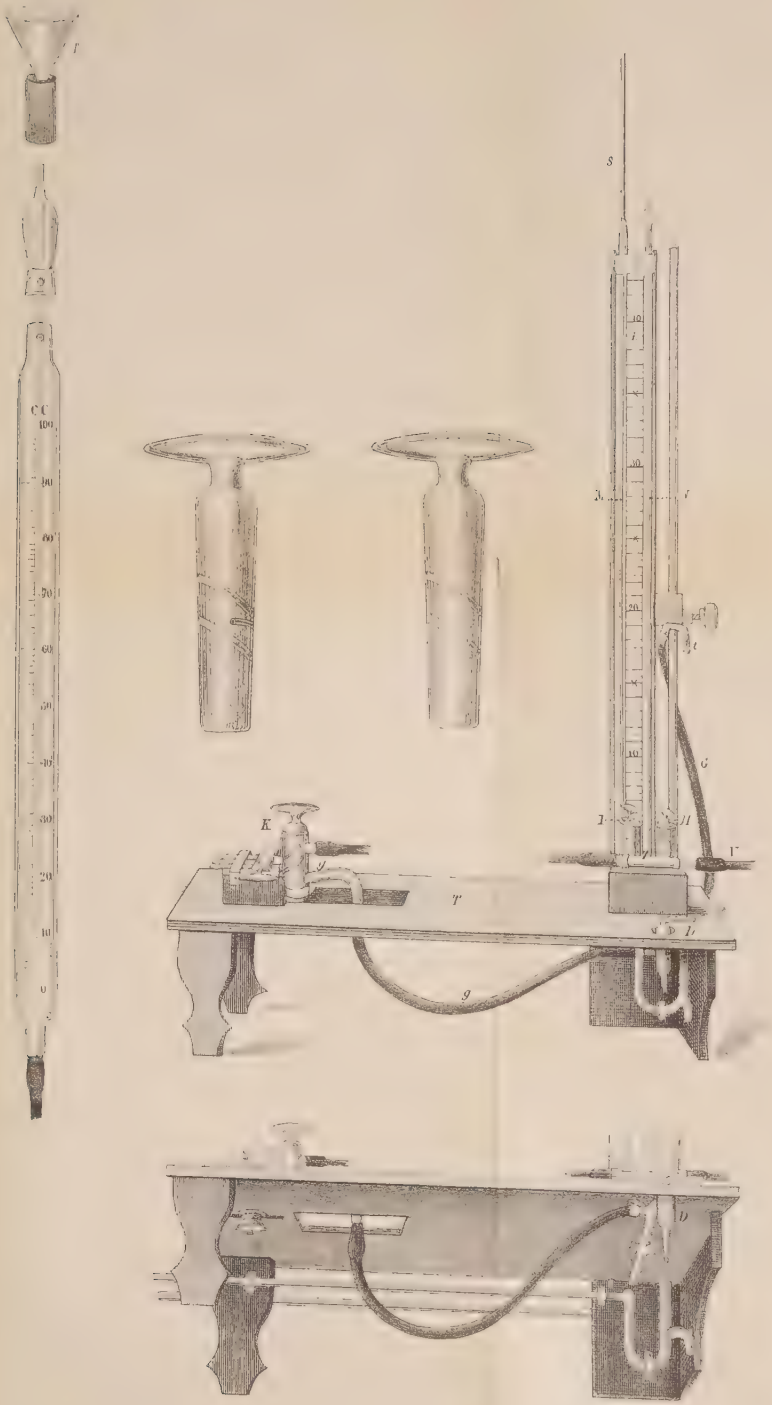

1
2
cc
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
s
K
g
D

Fig. 1

Fig. 2.

Fig. 3

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 18.

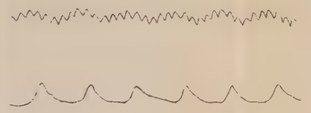


Fig. 19.

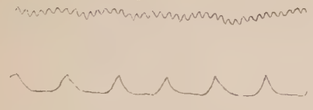


Fig. 21.

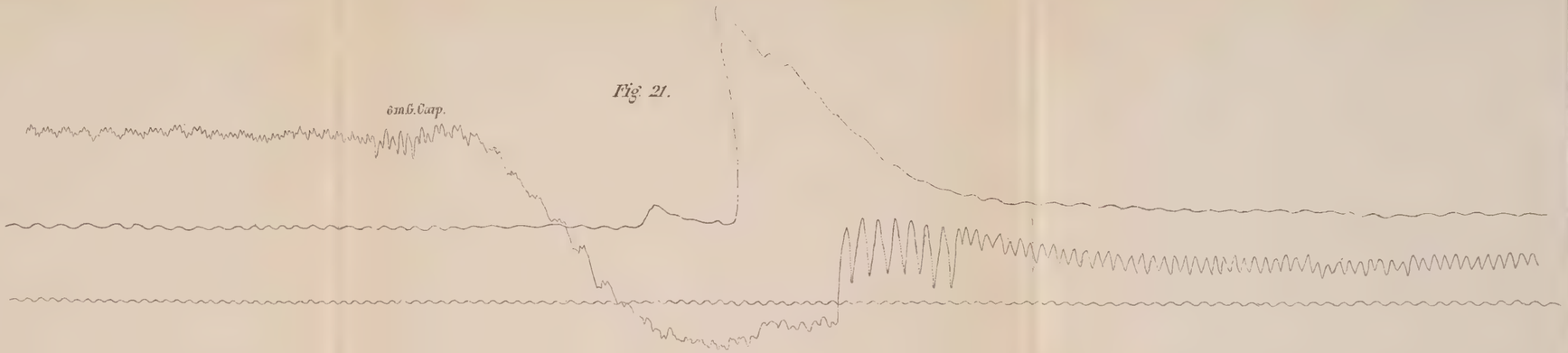


Fig. 20.

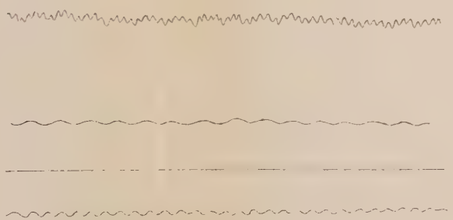


Fig. 22.

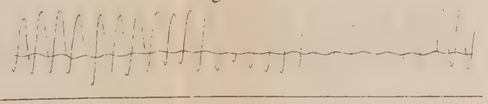


Fig. 24.

3 m.G.Cap.

Fig. 26.

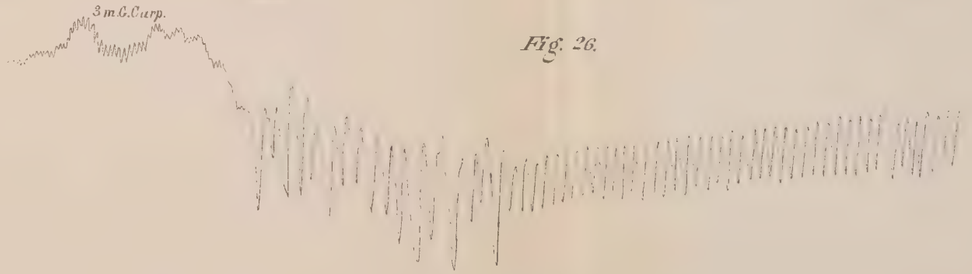


Fig. 23.

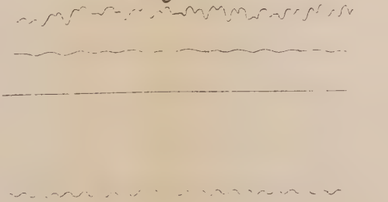


Fig. 25.

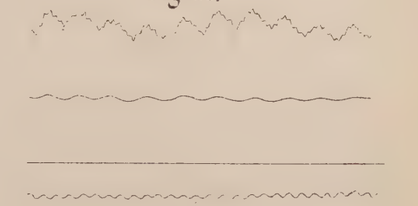


Fig. 27.

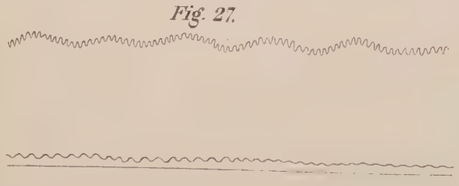
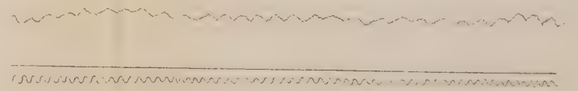


Fig. 28.



Lith. v. P. J. Mulder, Leiden.

4 m.G.Carp.

Fig. 29.

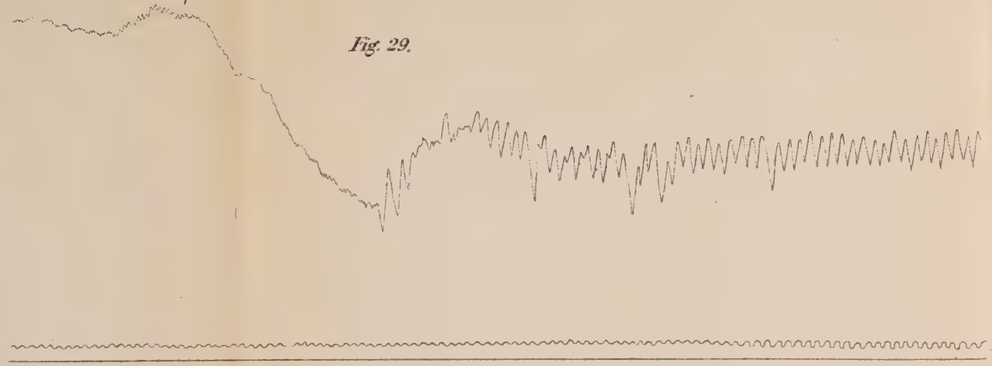
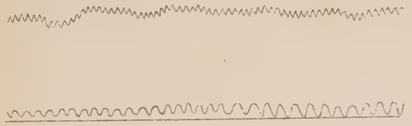
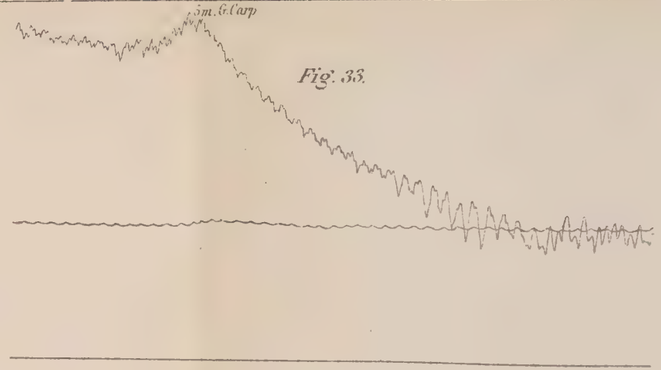


Fig. 30.



3m.G.Carp

Fig. 33.



½ m.G.Carp.

Fig. 34.

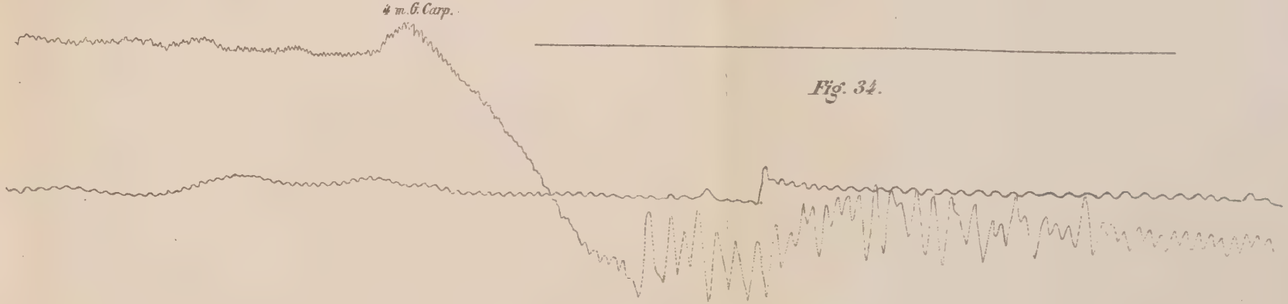


Fig. 31.

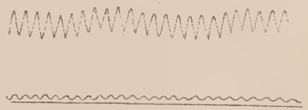
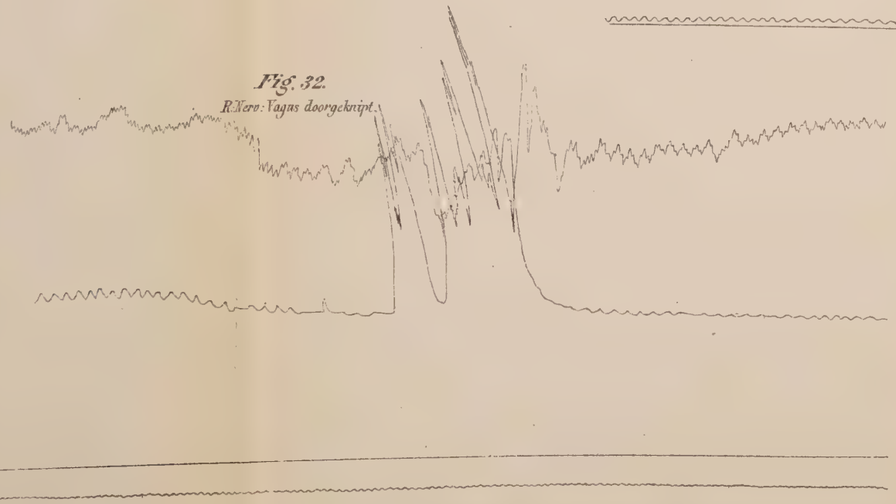


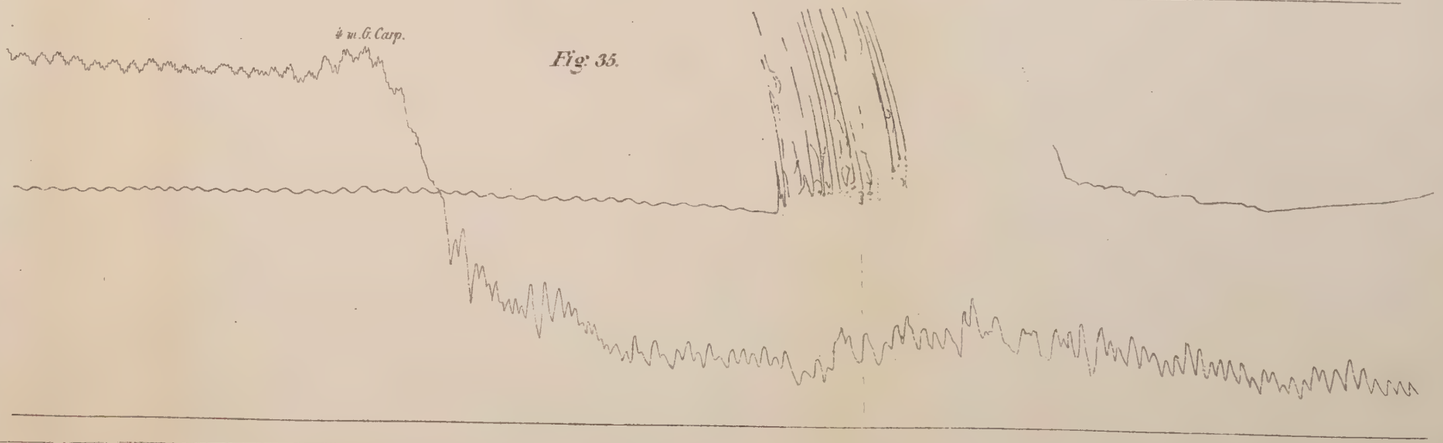
Fig. 32.

R.Nerv: Vagus doorgeknipt.



½ m.G.Carp.

Fig. 35.



Lith v R.J Mulder Leid cc.